Aus der Städtischen Kinderklinik Stuttgart
Direktor: Professor Dr. med. E. Grundler

Pränatal und postnatal erworbene Toxoplasmose

Untersuchungen bei 104 seropositiven Kindern an der Städtischen Kinderklinik Stuttgart von 1959 - 1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dorothee Siegel
aus Stuttgart

1968

9490

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0044

Aus der Städtischen Kinderklinik Stuttgart
Direktor: Professor Dr. med. E. Grundler

Pränatal und postnatal erworbene Toxoplasmose

Untersuchungen bei 104 seropositiven Kindern an der Städtischen Kinderklinik Stuttgart von 1959 - 1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dorothee Siegel
aus Stuttgart

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. E. Grundler
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. A. Kossel

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung

A. Systematik und Morphologie des Erregers.

Verfahren zum Nachweis der Toxoplasma-Infektion

Erregernachweis

Serologie

Toxoplasmin-Test

Beurteilung serologischer Reaktionen und der Hautallergieprobe

Beeinflussbarkeit der Titerverlaufskurve

Serologische Besonderheiten im Säuglingsalter

Durchseuchung klinisch gesunder Personen

Immunitätsverhältnisse

Epidemiologie

Pathologisch-anatomische Befunde

B. Überblick über das eigene Beobachtungsgut

Klinik der postnatal erworbenen Toxoplasmose

Postnatal erworbene generalisierte Toxoplasmose

Oligosymptomatische Toxoplasmose

Lymphadenitis toxoplasmotica

Abdominaltoxoplasmose

Toxoplasmose der Thoraxorgane

Toxoplasmose des ZNS

Augentoxoplasmose

Chronische Toxoplasmose

Rezidivierende Toxoplasmose

Die klinisch symptomlos erworbene und die latente Toxoplasma-Infektion

Toxoplasmose und Tuberculose

Prophylaxe und Therapie der postnatal erworbenen Toxoplasmose

Klinik der connatalen Toxoplasmose

Häufigkeit der connatalen Toxoplasmose

Stadium der Generalisation

Stadium der floriden Encephalitis

Stadium des postencephalitischen Schadens

Oligosymptomatische connatale Toxoplasmose

Connatale Toxoplasmose als organdisponierender Vorschaden

Diaplcentar übertragene Antikörper

Pathogenese der connatalen Toxoplasmose

Prophylaxe und Therapie der connatalen Toxoplasmose

Zusammenfassung und Diskussion

Literaturverzeichnis

Nachwort

Lebenslauf

Abkürzungen:

Toxoplasmose	T.
Toxoplasma-Infektion	T.-Infektion
Lymphknoten	LK.
Lymphadenitis	LA.
Lumbalpunktion	LP.
Antikörper	AK.

Einleitung.

Die Durchseuchung der klinisch gesunden Bevölkerung mit T.-Infektionen ist mit 40 - 60 % auf der ganzen Erde weit verbreitet. Im allgemeinen sind jüngere Individuen empfindlicher und weisen eher klinische Erscheinungen auf als ältere. Es ist deshalb notwendig, zwischen subklinischer T.-Infektion als häufigster Verlaufsform und der Toxoplasmose als relativ seltener Erkrankung zu unterscheiden. Der erste Fall einer menschlichen Toxoplasmose wurde 1937 von Wolf und Cowen bei einem Neugeborenen beschrieben, und 1940 berichteten Pinkerton und Weinmann über den ersten Fall einer postnatal erworbenen T. mit letalem Verlauf (30).

Die Klinik der T. ist also in die der pränatal und postnatal erworbenen T. einzuteilen, wobei der connatalen T. eine ungleich grössere klinische Bedeutung zukommt.

A. Systematik und Morphologie des Erregers.

1908 entdeckten Nicolle und Manceaux den Erreger beim Nagetier Gundi in Tunis und Splendore fast gleichzeitig am Kaninchen in Brasilien (16). Die systematische Stellung innerhalb der Protozoen ist noch nicht eindeutig geklärt (Scholtyseck und Piekarski 1965 (104).

Der Erreger wurde bisher in 3 Erscheinungsformen beobachtet.

1. Freie sichelförmige Trophozoiten etwa 3,5 bis 7 µ lang und 2 - 4 µ breit.
2. Intrazelluläre Trophozoiten oder Pseudozysten (128). Freie Toxoplasmen dringen in eine Wirtszelle ein, wo die Vermehrungsphase erfolgt.
3. Zysten oder Terminalkolonien stellen eine Art Dauerform dar. Ihre Bildung steht in Verbindung mit der zunehmenden AK-Produktion. Toxoplasmen bleiben in diesen Zysten infektionstüchtig, sowie antigen wirksam. Sie befinden sich in einem biologischen Gleichgewichtszustand mit dem Wirtsorganismus, in dem sie wahrscheinlich zeitlebens vorhanden bleiben und bei Autopsien oft als Zufallsbefund entdeckt werden. Die Grösse der Zysten beträgt wenige µ bis zu 300 µ. Zysten werden wahrscheinlich

weder durch Medikamente noch durch AK angegriffen und sind viel resistenter gegen Magensafteinwirkung und Lagerung als die anderen beiden Formen. Bei Kühlhauslagerung bleiben sie mehrere Monate infektionsfähig (128). Je nach Virulenz der Erreger, Infektionsdosis und Abwehrlage des Wirtsorganismus resultieren AK-Bildung und Schwere der Erkrankung bzw. der pathologisch anatomischen Veränderungen.

Die Entwicklung der heute wertvollsten Nachweisverfahren, SFT, KBR und IDT im Jahre 1948, brachte der Toxoplasmose-forschung in den folgenden Jahren einen grossen Aufschwung.

Verfahren zum Nachweis der T.-Infektion.

Für die Diagnose einer stattgehabten T.-Infektion stehen 3 Verfahren zur Verfügung:

1. Erregernachweis: direkt und indirekt
2. Serologie
3. Hautallergieprobe

Erregernachweis:

1. Der direkte mikroskopische Erregernachweis bereitet grösste Schwierigkeit, zumal die AK-Einwirkung eine Veränderung der typischen Gestalt des Erregers verursacht (84,85,127), und die Toxoplasmen im histologischen Präparat geschrumpft sind. Nach Sabin können Toxoplasmen im histologischen Schnittpräparat nur intrazellulär in Haufenform oder als Zysten mit hinreichender Sicherheit erkannt werden (97). Thalhammer 1962 (113) wertet den Nachweis einer Toxoplasmose allein durch den mikroskopischen Erregernachweis nur als Wahrscheinlichkeitsdiagnose. Eine neue Möglichkeit der spezifischen Färbung von Toxoplasmen als Antigene in Ausstrichpräparaten konnte Goldmann 1957 durch fluoreszein markierte AK nach Coons und Caplan 1950 einführen (12). 1960 wandten Dallenbach und Piekarski (13) dieses Verfahren auch zum Nachweis der Erreger in Gewebsschnitten an. Die Stärke der Fluoreszenz verhält sich proportional zur Höhe des SFT.

2. Der indirekte Erregernachweis erfolgt im Tierversuch an toxoplasmose-empfindlichen Tieren, wie weisse Maus und Goldhamster, um eine latente Infektion auszuschliessen.

Der Erregernachweis ist bei beiden Methoden nur im akuten Stadium sinnvoll, da nur hier genügend unveränderte lebende und infektionstüchtige Erreger vorhanden sind. Das Material muss dabei möglichst frisch zur Untersuchung kommen. Diese ist an Speziallaboratorien gebunden. Auch bleibt bei der Anreicherung von Erregern im Tierversuch der mikroskopische Nachweis nicht erspart.

S e r o l o g i e :

An serologischen Methoden stehen zur Verfügung:
Sabin-Feldman-Test (SFT) oder Vitalfärbetest (Sabin und Feldman 1948) (30, 109).

KBR (Sabin, Warren und Russ 1948) (30, 109).

Hämagglutinationstest (HAT) (Jacobs und Lunde 1957) (116).

Dieser scheint grundsätzlich verwendbar, hat aber vorerst keine grosse diagnostische Bedeutung und wurde auch bei unseren Untersuchungen nicht angestellt.

1. SFT:

Extrazelluläre Toxoplasmen verlieren die Färbbarkeit ihres Zytoplasmas mit basischem Methylenblau, wenn sie zuvor mit einem antikörperhaltigen Serum und frischem Serum mit akzessorischem Faktor versetzt wurden. Der Verlust der Färbbarkeit beruht auf einer fermentativen Zytoplasmolyse (6)

Der AK-Gehalt des Patientenserums lässt sich nun durch entsprechende Verdünnungsreihen feststellen. Der Endtiter entspricht derjenigen Serumverdünnung, bei der 50 % der Toxoplasmen bei der Methylenblaufärbung ungefärbt bzw. im Phasenkontrastmikroskop (Desmonts und Lelong 1951) unverändert bleiben (84, 85). Auch die Ausführung des SFT ist an Speziallaboratorien gebunden. Die Unterschiede in der Verdünnungsreihe und der Arbeitsweise an verschiedenen Laboratorien erschweren einen Vergleich der Ergebnisse.

2. KBR:

Das Prinzip der KBR entspricht der Wassermannreaktion. Auch hier ist der Vergleich der Resultate verschiedener Laboratorien mit Vorsicht anzustellen, da Unterschiede im verwandten Antigen und der Titerberechnung bestehen.

Bei unseren serologischen Untersuchungen im SFT und in der KBR, die vorwiegend an den Hygieneinstituten Bonn und München ausgeführt wurden, kamen folgende Titerstufen im SFT zur Beobachtung: 1:4, 1:64, 1:256 (1:512), 1:1000, 1:4000, 1:16000, 1:64000. KBR: 1:5, 1:10, 1:20 usw.

Kabelitz (42) gab auf Grund eigener Erfahrungen mit den Untersuchungsergebnissen des Bonner Laboratoriums folgende Titerbewertung an, die wir im wesentlichen übernahmen.

	SFT	KBR
niedrige Titer	1:4 - 1:256	1:5 - 1:10
Titer mittlerer Höhe	1:1000 - 1:4000	1:20 - 1:40
hohe Titer	1:16000 und höher	1:80 und höher

Die Empfindlichkeit der anderen serologischen Reaktionen wird an der des SFT gemessen. Eine positive KBR bei negativem SFT ist im allgemeinen als Fehlergebnis zu werten.

Auf Grund systematischer Untersuchungen sind die serologischen Reaktionen auch auf der niedrigsten Titerstufe als spezifisch anzusehen (42, 49, 81, 82). Positive Kreuzreaktionen mit anderen Infektionen (70, 86, 87) kommen nicht vor. Ein positiver AK-Nachweis ohne Infektion durch den Erreger ist nur bei Säuglingen mit diaplacentar übertragenen AK gegeben.

Toxoplasmin-Test (IDT nach Frenkel 1948).

Der IDT dient zum Nachweis für eine erworbene Toxoplasmin-Hautallergie. Er ist in Abhängigkeit von der Qualität des verwandten Antigens grundsätzlich als spezifisch und zuverlässig anzusehen (37, 49, 109). Die Allergie bleibt im Ablauf der Infektion länger bestehen als Antikörper mit dem SFT nachweisbar sind.

Der IDT hat allerdings gewisse Nachteile. Das Ergebnis ist abhängig von der Fähigkeit des Hautorgans zur allergischen Reaktion, die je nach dem Alter verschieden stark ausgeprägt ist. Säuglinge haben eine noch ungenügend entwickelte allergische Reaktionsfähigkeit der Haut. Vivell konnte einen positiven IDT frühestens nach dem 8. Monat beobachten. Der IDT sollte deshalb sicherheitshalber nach Vivell (121) im ersten und nach Thalhammer (109) auch im 2. Lebensjahr noch nicht angewandt werden. Pseudonegative Ergebnisse sind auch bei senil-atrophischer Haut und bei Idioten möglich.

Der IDT stellt nur eine qualitative, keine quantitative Reaktion dar. Eine Beziehung zwischen der Stärke der Hautreaktion und der Höhe des Antikörper-Titers (70) besteht nicht.

Die Beurteilung serologischer Reaktionen und des IDT:

Schon 1957 weist Thalhammer auf die Korrelation zwischen Titerhöhe bzw. Titerbewegung und Phase der Erkrankung hin. Aus der schematischen Darstellung der allgemeinen Titerverlaufskurven nach Kabelitz (45) kann man diese Beziehung zwischen SFT, KBR und IDT ablesen.

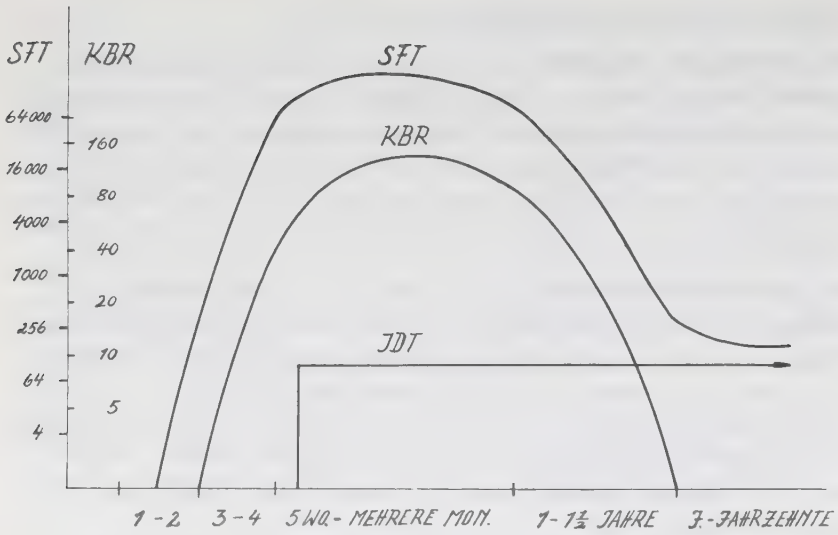


Abbildung 1: Allgemeine Titerverlaufskurve (nach Kabelitz).

Die neutralisierenden Antkörper treten vor den komplementbildenden auf. Die KBR folgt nach weiteren 8 Tagen. Die Titer steigen dann rasch an und erreichen durchschnittlich innerhalb von 8 - 14 Tagen bzw. etwa 4 Wochen nach der Infektion (84, 85) ihre maximalen Werte und bleiben über Wochen bis Monate auf diesem Niveau. Bei komplikationslosem Verlauf sinkt der SFT nach 4 - 5 Monaten zuerst rascher und dann nur langsam über Monate bis Jahre auf niedrige Werte (1:256) und darunter) ab, die im allgemeinen zeitlebens bestehen bleiben und durch persistierende Toxoplasmazysten unterhalten werden. Die KBR wird i.A. negativ. Der IDT fällt erst 5 - 6 Wochen, nach Kaufmann sogar erst 2 Jahre (10§) nach der Infektion positiv aus, wenn SFT und KBR schon hohe Werte erreicht haben.

Nach Kabelitz (45, 46) besitzt eine Kurve mit ansteigenden Titerwerten die gleiche diagnostische Beweiskraft wie der Erregernachweis. Im allgemeinen wird aber bei der Diagnosestellung einer manifesten Toxoplasmose nicht mehr die initiale Phase des Titeranstiegs erfasst, sondern meist

liegen schon hohe Werte im SFT und in der KBR vor. Kabelitz, sowie Schmidtke und Möbest (109) weisen erneut auf die Notwendigkeit von Titerverlaufskontrollen hin. Kabelitz (42, 45) empfielt sogar wöchentliche Untersuchungen. Nur bei sehr hohen Titern in beiden Tests kann auch eine Einzeluntersuchung auf eine floride T.-Infektion schliessen lassen. Piekarski (82), Einig (16) fanden aufgrund umfangreicher Untersuchungen am Hygiene-Institut in Bonn bei akuter Toxoplasmose i. a. einen SFT von 1:1000 und höher und eine KBR von 1:10 und höher.

Auch das Bundesgesundheitsamt (1) fordert für die Bestätigung klinisch toxoplasmoseverdächtiger Symptome derartige Titerwerte bzw. bei niedrigen Titerwerten eine ansteigende Titerkurve. Nach Schmidtke (100) schliessen niedrige Werte im SFT und niedrige oder negative Werte in der KBR bei einem akuten Krankheitsbild, das länger als 3 Wochen besteht, in der Regel eine Toxoplasmose aus.

Eine Diskrepanz zwischen SFT und KBR (SFT positiv, KBR negativ) besteht also im Initialstadium der Infektion, um dann in eine Konkordanz von SFT und KBR im akuten Stadium überzugehen. In der folgenden Latenzphase der Infektion zeigt sich dann wieder eine Diskrepanz zwischen SFT und KBR (SFT noch positiv und KBR meist negativ). Der SFT weist also ganz frische, akute und latente Infektionen nach, während die KBR im allgemeinen nur vorübergehend im akuten Stadium positiv ausfällt.

Die Titerhöhe erlaubt an sich keine Rückschlüsse auf die Schwere der klinischen Erscheinungen. Es wir aber immer wieder beobachtet, dass hohe Titer häufig bei klinischen Symptomen der T.-Erkrankung anzutreffen sind.

Die altersmässige Aufgliederung der Befunde ergab am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen gleichzeitig hohe Werte in SFT und KBR (16. 40, 42, 45, 49). Daraus wird gefolgert, dass die T. vorwiegend eine Erkrankung von Kindern und jüngeren Erwachsenen bis zum 30. Lebensjahr darstellt. Die Häufigkeit der T.-Infektionen nimmt zwar mit dem Alter zu, zugleich auch die Häufigkeit niedriger Titerwerte (im SFT 1:256 bei meist negativem KBR. Diese Konstellation stellt also eine Art Grenz-

wert dar, zwischen den im allgemeinen beobachteten Titern bei latenter Infektion und den im allgemeinen höheren Werten bei der T.-Erkrankung.

Während zwischen SFT und KBR eine Diskrepanz im ganz frischen und im latenten Infektionsstadium gegeben ist, besteht zwischen SFT und IDT diese Diskrepanz nur am Beginn der Infektion. Diese Tatsache nützt Thalhammer (109, 110, 111, 113, 114) in seinem "Diskrepanzauswertungsverfahren" zur Erkennung frischer Infektionen und speziell zur Erfassung gefährdeter Graviditäten aus. Diesem Verfahren hat sich auch Kräubig (57) angeschlossen, während Piekarski (83) diese Methode für den Einzelfall nicht empfiehlt. Auch das Bundesgesundheitsamt (1) misst dem IDT nur eine groborientierende, keine klinisch diagnostische Bedeutung bei.

Beeinflussbarkeit der Titerverlaufskurve:

Im Einzelfall ist die Titerbewegung häufig abweichend von der idealen allgemeinen Titerverlaufskurve. Titerschwankungen um ein bis zwei Stufen liegen einmal im Bereich der Fehlerbreite und kommen zum anderen spontan vor. Paul (79) betont die Bedeutung endogener und exogener Einflüsse wie Heredität, Konstitution, Alter, Hormone, Eiweiss- und Vitaminmangelernährung. Nach Thalhammer (109) können sympathikotone Einflüsse wie z.B. Operationstraumen oder Entzündungen eine unspezifische Titersteigerung hervorrufen. Kabelitz (42, 43, 45, 46), und Thiermann (116) konnten eine Beeinflussung der Toxoplasma-Antikörper durch interkurrente Infektionen nicht beobachten, im Gegensatz zu Keller und Vivell (49) sowie Paul (77, 78), die besonders hohe Titer bei Meningitis tuberculosa fanden. Paul (79), Dietel (13) Versè (118, 119), Thiermann (116), Keller und Vivell (49) berichten von einer Steigerung präexistenter AK durch die Gravidität, während Kabelitz (42, 45, 46) dies nicht beobachten konnte.

Die Aktivierung einer latenten Infektion mit Titersteigerung auf extreme Werte konnte Kabelitz(42, 45, 46) im Finalstadium konsumierende Erkrankungen wie z.B. bei chronischer Lymphadenose verfolgen und Wegemann (123) bei einem metastasierenden Overialkarzinom.

Serologische Besonderheiten im Säuglingsalter:

1. Diaplacentar übertragene AK:

Serologische Besonderheiten sind bei Säuglingen im ersten Halbjahr bei der Beurteilung positiver Teste zu berücksichtigen. Liegen zudem klinische Symptome vor, wie sie auch bei connataler T. vorkommen, so bereitet die Abklärung zwischen connataler T.u.diaplacentarer AK-Übertragung grosse Schwierigkeiten. Schon Sabin und Feldmann (25) beschrieben einen quantitativen Übergang der neutralisierenden und komplementbindenden AK von der Mutter auf das Kind. Diese persistieren dann etwa 6 - 8 Wochen nach der Geburt, um dann rasch abzusinken und im Verlauf von 5 - 10 Monaten zu verschwinden. Praktisch sind im 2. Halbjahr keine Antikörper mehr nachweisbar. Auch Buhn, Vivell und Richarz (8) konnten beim Vorhandensein von AK im mütterlichen Blut stets auch AK bei den Kindern nachweisen, die dabei häufig niedriger ausfielen als bei wirklicher Infektion der Kinder.

Buhn und Mitarbeiter sowie Versè (118) warnten aber davor, einen höheren Titer der Kinder als der der Mutter als Beweis für das Vorliegen einer aktiven T. zu werten. Sie erklären diesen Befund mit einer besonderen Durchlässigkeit der Placenta für die Gammaglobulinfraktion gegen Ende der Gravidität. Paul (79) konnte ein derartiges Verhalten bei ausgetragenen Kindern beobachten, während er bei Frühgeborenen mit ihrer oft beträchtlichen Hypogammaglobulinämie häufig AK geringerer Höhe als bei den Müttern fand. Diese AK verschwanden zudem auch rascher aus dem kindlichen Blut als bei Ausgetragenen.

2. Aktive AK-Produktion:

Connatal infizierte Kinder zeigen in den ersten 4 - 6 Monaten im allgemeinen anhaltend hohe oder ansteigende AK-Titer, die auch im zweiten Lebenshalbjahr persistieren. Nabe (72) nimmt mit grosser Wahrscheinlichkeit eine connatale T. an, wenn noch im Alter von 3 Monaten eine positive KBR besteht. Gleichzeitig sind zumeist klinische Krankheitszeichen vorhanden. Die Titer können noch nach ein bis drei Jahren hoch geblieben oder bis dahin schon beträchtlich abgesunken sein. Oft findet sich dabei ein angeborener Cerebralschaden.

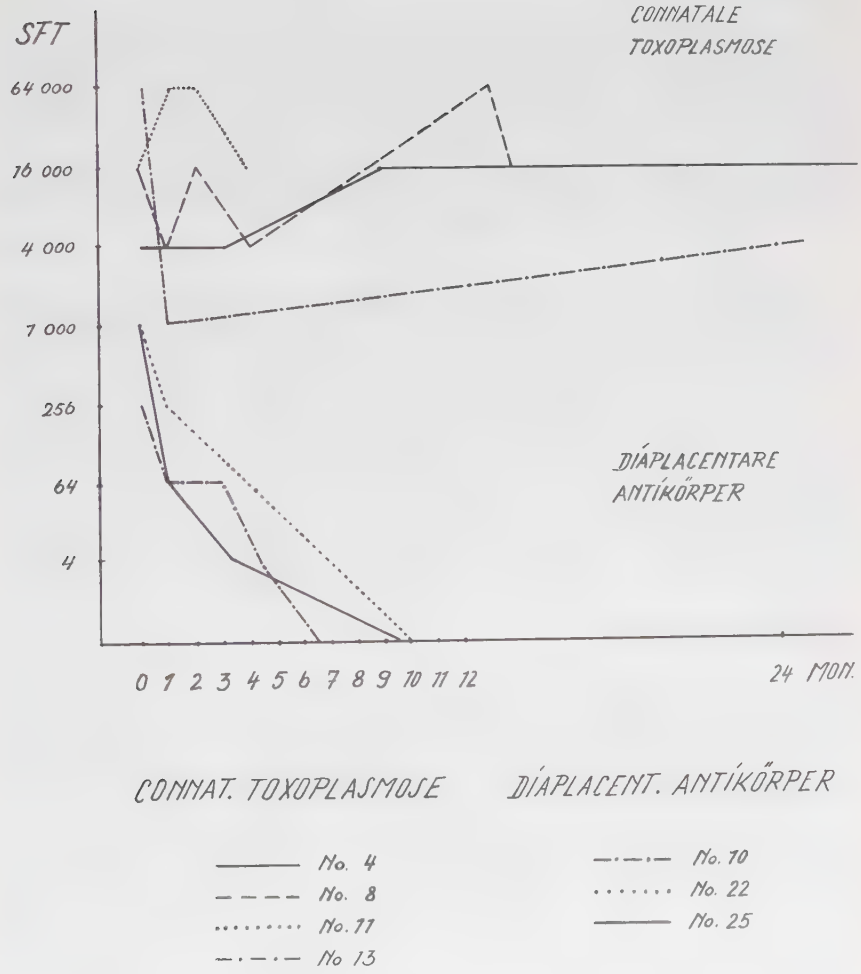
Genz (25) sowie Paul (79) konnte aber auch bei Kindern mit connataler T. einen vorübergehenden Titerabfall bis zur Negativität beobachten. Nach Paul tritt dieser Verlauf insbesondere bei Frühgeborenen und Atrophen mit Hypogammaglobulinämie auf. Dabei kommt es zum Absinken der diaplacentaren Antikörper bei noch geringer eigener AK-Produktion, sodass ein Titerabfall resultiert. Im 2. Halbjahr sind dann die AK-Werte meist höher als die der zugehörigen Mütter.

Bei der Beurteilung positiver Teste in den ersten Monaten ist also besondere Vorsicht geboten. Eine Klärung ist aber auf Grund einer serologischen Verlaufsanalyse in den meisten Fällen möglich.

Die Abbildung 2 zeigt mit einem Blick den Unterschied im Titerverlauf des SFT zwischen diaplacentar übertragenen AK und dem aktiv produzierter AK bei connataler T. Wir brachten dabei 4 der von uns beobachteten Titerkurven bei connataler T. und 3 bei diaplacentarer AK-Übertragung zur Darstellung.

Nur ausnahmsweise verhalten sich die AK bei connataler T. wie diaplacentar übertragene. Es entspräche dies dem Phänomen der Immunotoleranz, wobei der SFT im 1. Jahr wieder negativ wird oder nie positiv war (42, 84, 85).

Abbildung 2: SFT-Titerverlauf bei Kindern mit connataler Toxoplasmose und bei Kindern mit diaplacentarer AK-Übertragung.



Durchseuchung klinisch gesunder Kinder:

Die Durchseuchung nimmt überall mit dem Lebensalter zu. Die Durchseuchungszahlen steigen im Kindesalter bis zu ca. 15 % (109) an. Im 2. - 3. Jahrzehnt, was bei Frauen dem gebärfähigen Alter entspricht, wird mit einer Durchseuchung von etwa 65 % (8, 45) bereits ein Höhepunkt erreicht. Dieser Wert wird nach dem 4. - 5. Jahrzehnt mit 70 - 80 % relativ wenig überschritten. (104)

Bei der Durchseuchung klinisch gesunder Kinder sind einige Besonderheiten zu beachten. Im ersten evtl. auch im 2. Jahr (121, 109) sind die Befunde nur durch serologische Verfahren, nicht durch den IDT zu erheben. Eine Aufgliederung in Altersgruppen mit Hervorhebung des 1. Halbjahres und auch der ersten 3 - 4 Lebensjahre ist notwendig (79).

Entsprechend der Häufigkeit und Höhe positiver AK bei Frauen im gebärfähigen Alter finden sich bei Neugeborenen und Säuglingen im ersten Halbjahr diaplacentar übertragene AK. Den Zeitraum vom 2. Lebenshalbjahr bis zum 4. Jahr bezeichnet Paul als "serologisches Vakuum", in dem passiv übertragene AK verschwunden sind und postnatale Infektionen kaum vorkommen. Ausnahmen kommen im 3. - 4. Jahr (78, 79), nach Essbach und Rosè (20) schon im 2. Jahr zunehmen vor, bis dann im Spiel- und Schulalter ein sprunghafter Anstieg erworbener Infektionen auftritt, die in diesen Altersgruppen bereits klinisch latent verlaufen können.

Die Durchseuchungskurve nach Vivell und Mass (122) fällt nun aber gegen Ende des ersten Jahres nicht bis zum Nullwert ab. Nach Paul (78) und Thalhammer (109) sind diese positiven Ergebnisse bei klinisch gesunden Kindern im Spätsäuglings- und Kleinkindesalter in der Regel auf oligosymtomatische connatale T.-Fälle zurückzuführen.

Immunitätsverhältnisse:

Jede Infektion führt unabhängig von der Virulenz des Toxoplasma-Stammes zur Bildung freier und wahrscheinlich auch zellgebundener AK. Es kommt nicht zu einer Immunitas magna sterilisans, sondern nur zu einer sogenannten "Prämunition". Es erhebt sich die Frage, in wie weit diese Schutz vor einer Superinfektion bietet.

Die Ausführung einer aktiven Impfung mit geringen Dosen avirulenter Erreger von Mäusen ist bisher mit einem zu grossen Risiko verbunden (84, 85), da eine mögliche Virulenzsteigerung durch den Wirtswechsel noch ungenügend bekannt ist. Zudem ist der Schutz gegen stärker virulente Stämme sehr fraglich. Eine Impfung mit abgetöteten Erregern führt (80, 84, 85) nur zu einem kurzfristigen und nur niedrig positiven SFT.

Eine passive Antikörperübertragung (Jacobs zit. nach Thalhammer (109) verleiht im Tierversuch keinen Schutz gegen eine virulente Infektion. Die Ursache liegt vielleicht in der Bedeutung zellgebundener Immunitätsvorgänge, da nur freie Antikörper übertragen werden. Allerdings misst Langer (63, 64, 65) einem hohen AK-Titer der Mutter einen Schutz für den Feten bei. Für das Vorkommen einer connatalen Toxoplasmose bei latenter Infektion der Mutter macht er die nur noch niedrigen Ak-Titer verantwortlich.

Epidemiologie:

Es bestehen Unterschiede in der Infektionshäufigkeit mit Toxoplasmen bei Bevölkerungsgruppen verschiedener Gebiete. Die Häufigkeit ist in warmen Regionen grösser als in kalten, auf dem Lande stärker als in der Stadt (104). Wahrscheinlich liegt der Grund dafür in den verschiedenen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten. Dafür sprechen auch häufiger positive Teste bei Personen mit beruflichem Tierkontakt (60).

Entsprechend der Anthropozoonose stellen Haus-, Nutz- und Wildtiere das Erregerreservoir für den Menschen dar. Die Übertragungswege sind, abgesehen von der intrauterinen Infektion nur zu einem kleinen Teil bekannt. Auf Grund der Untersuchungen von Buri (9) und von Kunert und Schmidtke (61) (98), gelten aber nur kranke Tiere als Infektionsträger. Nur bei diesen konnten Toxoplasmen im Konjunktival-, Nasen-, Rachen- und Bronchialsekret, Speichel, Urin und Faeces nachgewiesen werden. Cathie (10) fand Toxoplasmen auch im Speichel eines Kindes. Im allgemeinen ist aber zu berücksichtigen, dass vegetative Toxoplasmen ausserhalb des Organismus nur eine beschränkte Infektionsfähigkeit aufweisen.

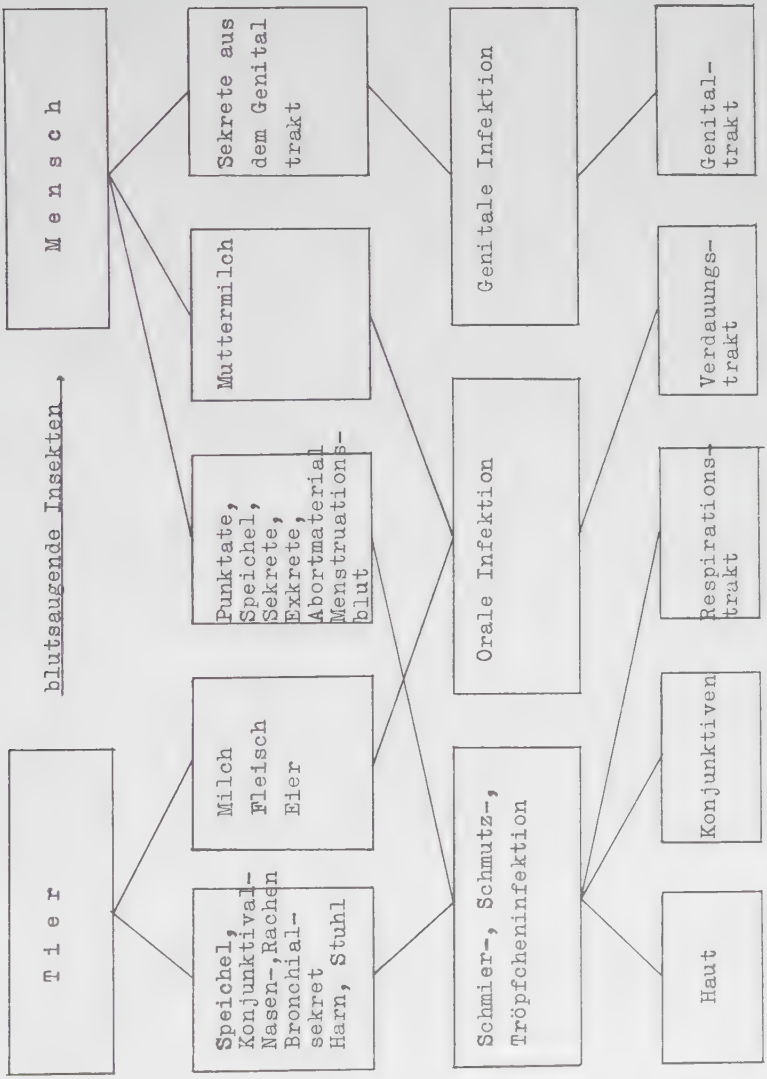
Als Übertragungswege kommen in erster Linie Schmutz- und Schmierinfektionen auf oralem Wege sowie Tröpfcheninfektionen über den Nasen-Rachenraum in Frage . Daneben ist mit der peroralen Übertragung durch infizierte Nahrungsmittel zu rechnen (61, 62 106, 127), evtl. auch mit einer Muttermilchinfektion bei Säuglingen mit ihren niedrigen Milchsäurewerten (15, 63, 64).

Auf die Infektionsmöglichkeit des Menschen bei der Kohabitation wies Werner (127) und Langer (63, 64) hin. Eine Infektion von Mensch zu Mensch zeigt sich auch in der stärkeren Durchseuchung des Pflegepersonals (25, 104), wobei Punktate, Sekrete und Exkrete als Infektionsmaterial in Betracht kommen.

Die Mitwirkung von blutsaugenden Insekten bei der Übertragung von Toxoplasmen könnte bei Tieren durch Fressen bei der Selbstreinigung (109) erfolgen, oder durch Zerkratzen der Ektoparasiten mit Einbringen in die verletzte Haut (70, 83). Als Eintrittspforte bei Spontaninfektionen kommt die verletzte Haut und die unverletzte Schleimhaut in Betracht.

Seit dem 1.11.1962 gehört die Toxoplasmose zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten. Nach § 3 des Bundesseuchengesetzes ist jede Erkrankung und jeder Todesfall durch Toxoplasmose zu melden. Eine Gliederung in angeborene und erworbene T. wird nicht gefordert. Der Verdachtsfall und eine zufällig entdeckte latente Infektion sind nicht meldepflichtig.

Abbildung 3: (nach Ocklitz, H.W., Schmitz H.H. und Ziesche,H.)
Übersicht über die Epidemiologie der T.-Infektionen.



Pathologisch-anatomische Befunde:

Sowohl die connatale als auch die postnatal erworbene T. entsprechen einer g e n e r a l i s i e r t e n Affektion (67, 109, 133), wobei die Autopsie meist viel umfassendere Befunde liefert als klinisch zu erwarten war. Pathologisch-anatomisch finden sich disseminierte interstitielle Entzündungsherde mit starker Nekroseneigung (19, 20). Entsprechend der guten Heilungstendenz bei der T. und entsprechend der lokalen Abwehrfähigkeit treten Symptome von seiten der abwehr- und regenerationsuntüchtigen Organe, wie ZNS und Auge, immer mehr in den Vordergrund. Der AK-Gehalt von Blut, Gehirn und Liquor verhält sich nach Frenkel (18) wie 300:3:1. Dem entspricht der Pseudoneurotropismus der T. Daneben weisen junge Kinder, gemäss ihrer allgemein stärkeren Disposition für encephalitische Erkrankungen, auch bei connataler T. eine stärkere Beteiligung des ZNS und des Auges auf.

Ein Unterschied zwischen connatal und postnatal erworbener T. besteht abgesehen von der ungleich schlechteren Prognose bei connataler T. nur in wenigen Punkten, in denen sich die Reaktion des Feten von der des geborenen Individuums unterscheidet.

Besonders zu berücksichtigen wäre bei der c o n n a t a l e n T. die Milz- und Leberbeteilung, sowie das Auftreten von intrazerebralen Verkalkungen und Hydrocephalus. Auf die differentialdiagnostische Bedeutung morbus-hämoliticusartiger toxoplasmogener Krankheitsbilder gegenüber der fetalen Erythroblastose wies besonders Kettler (50) hin. Zollinger (132) bezeichnete diese Symptomatologie als unspezifische Reaktion des Feten. Persistierende extramedulläre Blutbildungsherde sind von spezifisch toxoplasmatischen Entzündungsherden zu trennen. Ob der Ikterus Folge einer degenerativen Leberveränderung (27, 50, 53, 131) ist oder dem Typ des Stauungsikterus (109) entspricht, scheint noch nicht eindeutig geklärt zu sein. Auch hämolysierende Einflüsse des Erregers wären als Ikterusursache zu diskutieren, was unseres Wissens bisher nicht geklärt ist.

Die bedeutendste und folgenschwerste Organerkrankung ist die herdförmige granulomatöse Encephalomyelitis. Dabei kommt es zu Koagulationsnekrosen mit Neigung zur Verkalkung, seltener zu Kolliquationsnektrosen mit Ausgang in Zystenbildung bis zur Porencephalie.

Charakteristisch ist eine Ependymitis granularis, die häufig einen Verschlusshydrocephalus zur Folge hat. Aufgrund umfangreicher Destruktions-Herde kann es auch zu einem Hydrocephalus e vacuo mit Entwicklung eines Mikrocephalus kommen.

Im Gegensatz zur connatalen T. wurden aber nie intrazerebrale Verkalkungen oder ein Hydrocephalus von entsprechendem Ausmass bei postnatal erworbener T. beobachtet. Thalhammer macht dafür das ausdifferenzierte Gehirn verantwortlich, bei dem höhergradige Zerstörungen eher zum Tode führen als bei Neugeborenen und Säuglingen. Toxoplasmen können sich in fast allen Teilen des Auges ansiedeln und bei intrauteriner Infektion entzündlich bedingte Defektzustände hinterlassen.

Lediglich bei der Lymphadenitis Toxoplasmotica weichen die pathologischen Veränderungen vom nekrotisierenden Typ ab. Der normale Aufbau der Lymphknoten ist nicht zerstört. Es findet sich eine epitheloide Reticulumzellhyperplasie und Sinushistiocytose. Nach Piringer-Kuchinka, Martin und Thalhammer (89), Siim (105), Roth und Piekarski (96) berechtigen derartige Veränderungen auch ohne Erregernachweis den Verdacht auf eine T.

Die T. muss als eine der Ursachen des Embryonal- und Fetaltodes angesehen werden (14, 20). Die postpartale Todesursache bei connataler und erworbener T. ist vorwiegend zentraler Art.

B. Klinik der Toxoplasmose.

Überblick über das eigene Beobachtungsgut:

In den letzten Jahren stieg die Zahl der T.-Erkrankungen scheinbar überall an. Dennoch handelt es sich um keinen echten Zuwachs, sondern ist in der verbreiteteren Kenntnis der Symptomatologie und den verbesserten und allgemein zugänglich gewordenen Untersuchungsmöglichkeiten begründet.

An der Kinderklinik Stuttgart konnten von 1959 bis April 1966 bei 104 toxoplasmoseverdächtigen Kindern bis zum Alter von fast 15 Jahren positive Toxoplasma-AK nachgewiesen werden.

Tabelle 1:

Beobachtete T.-Infektionen von 1959 bis April 1966.

	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	Ges.Zahl
connatale T.	1	1	2	2	3	1	6	-	16
erworbene T.	1	2	2	3	3	1	5	-	17
T.-Infektion als Begleitdiagnose	1	9	8	7	2	15	3	1	46
Ges.Zahl der T.-Infektionen	3	12	12	12	8	17	14	1	79
Ges.Zahl der T.-Erkrankungen	2	3	4	5	6	2	11	-	39
Diaplacentare AK	1	1	2	-	8	9	3	1	25

Eine routinemässige Testung durch SFT und KBR erfolgte bei Neugeborenen mit morbus-hämolytikusartigen Symptomen. Ausserdem wurde eine serologische Untersuchung ausgeführt bei: unklaren Temperaturen und Infektbildern, unklaren exanthematischen Erscheinungen, asymptomatischer Hepatitis, unklaren Gedeihstörungen sowie Adipositas, Lymphknotenschwellungen, Encephalitis, Verdacht auf Cerebralschaden, Enuresis u.a. unklaren Erkrankungsbildern im Kindesalter.

Da bei der Diagnosestellung neben den serologischen Befunden Art und Dauer der toxoplasmoseverdächtigen Symptome zu berücksichtigen sind, gliederte sich unser Untersuchungsgut in Fälle mit 1. connataler T. und 2. postnatal erworbener T., sowie in solche, bei denen eine symptomlose akute oder latente T.-Infektion nicht ätiologisch, sondern als Zufallsbefund bzw. 3. Begleitdiagnose zu werten war. Der Titerverlauf erwies nur eine 4. diaplacentare AK-Übertragung bei 25 Neugeborenen und Säuglingen im ersten Halbjahr.

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Gesamtzahl der seropositiv reagierenden Kinder nach altersmässiger Aufgliederung, sowie deren Titerhöhe im SFT und in der KBR bei der ersten serologischen Untersuchung. Die Fälle mit connatal und postnatal erworbener T., diaplacentarer AK-Übertragung und T.-Infektionen als Begleitdiagnose sind gesondert markiert.

Klinik der erworbenen Toxoplasmose.

Die erworbene T. im Kindesalter zeigt die gleiche bunte Symtomatologie wie die Erwachsenen-T. Ab dem 3. bis 4. Jahr, nach Essbach (19, 20) schon ab dem zweiten Jahr, tritt die postnatal erworbene T. häufiger auf. Die T.-Infektion kann schon im Kleinkinderalter klinisch latent verlaufen, obwohl jüngere Individuen eher manifest erkranken.

Die Klinik der erworbenen T. kann man in die der subklinisch verlaufenden Toxoplasma-Infektionen einteilen, sowie in die der polysymptomatischen und oligosymptomatischen Toxoplasmose. Entsprechend dem Verlauf gibt es akute, chronische und rezidivierende Formen.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das Beobachtungsgut postnatal erworbener T.-Fälle.

Abbildung 4: Titerhöhen im SFT bei 104 Kindern bis zum 15. Lebensjahr.

SFT	Neugeborene	1.Halbjahr	2.Halbjahr	1.-2.	2.-3.	3.-4.	4.-5.	5.-6.	6.-7.	7.-8.	8.-9.	9.-10.	10.-11.	11.-12.	12.-13.	13.-14.	14.-15.
64000	⊕⊕	⊕		⊕⊕++		+x	x	x						x	x		
16000	⊕o		+	⊕	+++	+	+			x	x		x	+	+xx		
4000	⊕⊕oo		⊕	+xx	+	+xxx	x	x	xx	+	x		+x			x	
1000	⊕oooooooooo	oo					⊕⊕	+xx		xxx	xxx	x	x	x	xxx	x	x
256	⊕⊕oooooooooo				⊕		x			x	x	xxxx			x		
64		o															
Gesamtzahl 30		4	2	8	5	7	6	5	2	6	6	5	4	3	8	2	1

o Diaplacentare AK ⊕ Connatale Toxoplasma-Infektion

+ Postnatal erworbene Toxoplasma-Infektion x Toxoplasma-Infektion als Begleitdiagnose

Tabelle 2

Übersicht über das Beobachtungsgut postnatal erworbener Toxoplasmose-Fälle.

Nr.	Alter Geschl.	Tier-Kontakt	viszerale Symptome	Augen-Symptome
1.	3 4/12 ♂ 5 2/12		LA.mesenterialis, Temperaturanstieg bis 39,9°, dabei kleinfleckig-makulöses Exanthem, ? durch Daraprim. Erbsgr.Lymphknoten am Hals submandibulär	
2.	2 Jahre ♀	+	Kl.Lymphknoten am Hals leichte Konjunktivitis	
3.	3 3/12 ♂ 3 5/12 4 3/12		Hochfiberhafter Racheninfekt, Otitis media, vergrösserte Lymphknoten am Hals	
4.	1 9/12 ♀			
5.	2 6/12 ♂	+	Temperaturerhöhung	
6.	12 11/12 ♂	+	Seit 2 Wochen Temperatur bis 39,5. 9 Tage später Ischiassyndrom und Fieberabfall. Racheninfekt.Generalisierte LK-Schwellung. Leber/Milz-Vergrösserung. Bilirubin 1,15 mg%	

Zentral-nervöse Symptome	Serologie SFT / KBR	Bemerkungen	Diagnose
Seit einiger Zeit Anfälle von Bewusstlosigkeit Wesensveränderung EEG-Befund	1:64000 1:16000 1:20	"Appendektomie" Mutter: SFT 1:256 KBR negativ	abgelaufene T.-Encephalitis LA-mesenterialis
epileptiforme Anfälle seit dem 4. Jahr, EEG-Bef.	1:64000 1:20 1:1000 1:10		symptomatische Epilepsie
Anfall von Schlaffheit, Blässe, Lippencyanose, nicht bewusstlos. LP pathologisch	1:64000 1:40 1:64000 1:20		Toxoplasmose Encephalitis
Anamnest. Petit-Mal-Anfälle, epileptiformer Anfall bei hochfieberh. Infekt, LP pathol. EEG-Befund LP oB.	1:4000 1:10 1:1000 1:20 1:1000 1:10 1:4000 1:10	m. 2 3/12 Jahren epileptiformer Anfall b. fieberhaftem Infekt SFT u. KBR negativ	Floride T.-Infektion, zentr. nerv. Verlauf symptomatische Epilepsie
EEG-Bef. geistige Retardierung um 10 Mon.	1:1000 1:10 1:1000 1:5 bzw. negat.	erethisches Verhalten	geistige Retardierung, Residualepilepsie
schwerer tonisch-klonischer Krampfanfall EEG-Bef. LP leicht pathol.	1:4000 1:5 1:1000 - 1:1000 1:5 1:1000 -	m. 1 3/12 Jahren exanthemat. Erkr. mit Lymphknotenschwellung, Fieber. Mit 1 8/12 J. respiratorische Affektkrämpfe	symptomatische Epilepsie nach T.-Infektion
Bewusstseins- und Tonusverlust, am folg. Tg. grosser Krampfanf. Choreiforme Beweg. Ataxie Pyram. Zeichen Schreianfälle EEG-Bef. LP oB. T. 38,3°	1:16000 1:20 1:16000 1:20	Mutter SFT negativ KBR negativ	Toxoplasmose-Encephalitis
	1:16000 1:10 1:16000 1:10 1:4000 1:5	Ischias-syndrom durch vergrösserte LK?, toxopl. Neuritis?	viszerale erworbene Toxoplasmose

Nr.	Alter Gesch.	Tier-Kontakt	viszerale Symptome	Augen-Symptome
7.	7 4/12 ♂	+ kranke Katze	Erschöpfungszustände, Kopfschmerzen, vergrösserte LK, nuchal und im KW	
8.	2 7/12 ♂	+	akute Tonsillitis, bohnenkerngrosse LK im KW Temp.40°	
9.	3 6/12 ♀		Angina lacunaris, Otitis media. Vergrösserte LK im KW. BB:L 9 600, rel. Lymphocytose, geringe Linksverschiebung, Fieber	
10.	6 11/12 ♀ 7 1=/12	+	subfebril, inappetent, Ermüdbarkeit. Chron. Tonsillitis. KWD vergr. Infektlunge im Rö. EKG: Störung der Erregungsrückbildung. ASL 640 nach 4 Wochen; 220 E/ml ständig subvebril. AZ nicht gestört, vergrösserte Lymphknoten am Hals. Elektrophorese: chron. entzündl. Proz.	
11.	2 11/12 ♂	+	Krampfartige Bauchschmerzen Stuhl hell, Urin dunkel, Leber zwei Querfinger vergrössert. Laborbefunde auf Hepatitis negativ.	
12.	1 9/12 ♂ 2 6/12	+	Krampfanfall bei 39° Temp. nach 3 Tagen "Scharlach"-Exanthem und Enanthem. Kein Scharlach in der Umgebung. vergrösserte Lymphknoten im KW und retroauric. Herzger. hörbar.	
13.	7/12 ♂		Dyspepsie, Rachenineinfekt, Bronchitis, vergrösserte Hals-LK. geringe Lebervergr. EKG: Rechtsverspätung Fieberschübe.	Papillen nicht ganz scharfrandig, stärker pigmentiert, Anomalie?

Zentralnervöse Symptome	Serologie SFT / KBR	Bemerkungen	Diagnose
	1:4000 1:10 1:16000 1:10 1:16000,1:5		oligosymptomatische erworbene Toxoplasmose
ton-klon.Krampfanfall,Meningismus, Wutanfälle, ticartige Zuckungen LP oB	1:16000 1:20 1:4000 1:20		tonsillogene Form der erworbenen Toxopl. mit ZNS-Beteil.
epileptif.Anfall bei fieberhaftem Infekt,LP pathol.	1:16000 - 1:16000 -		tonsillogene Form der erworb. Toxoplasmose mit ZNS-Beteil.
	1:1000 1:5 1:256 1:5 1:4000 1:20 1:4000 1:40	mit 6 10/12 J. "Scharlach"-Exanthem	exanthematische Toxoplasmose mit chron.Verlauf
	1:16000 1:10 1:64000 1:10 1:16000 1:10		erworbene Toxoplasmose mit Leberbeteiligung
	1:64000 1:40 1: 4000 1:20 1:64000 1:20 1:16000 1:10 1:4000 1:10	Kind mit 3 Monaten SFT 1:16 KBR neg. Mutter SFT 1:1000 KBR negat. Blutbild:geringe Leukopenie,rel. Lymphocytose, unter Therapie L2450..	Exanthematische Toxoplasmose mit ZNS-Beteil. mit 2 6/12 J. körperl.u.geist. Entwicklung unauffällig
	1:16000 - 1:4000 1:5 1:4000 1:10	Mutter wiederh; SFT negat. KBR negat.	Erworbene Toxoplasmose mit viszeralem Verlauf

Nr.	Alter Geschl.	Tier-Kontakt	viszerale Symptome	Augen-Symptome
14.	11 5/12 ♀	+		Doppelbilder, linksseitige Abduzensparese, später auch rechtsseitig, beidseits Stauungspapille
	11 10/12			
	12 5/12			linke Papille scharf begrenzt, rechte randunscharf
15.	4 7/12 ♀		Seit 6 Wochen grippaler Infekt. Seit 8 Tagen Temperatur bis 40°. Tonsillitis, Peritonsillitis, generalisiert vergrösserte LK, EGK: Myocardschädigung? Leber vorübergehend vergrössert. L. 9500, relative Lymphocytose. BSG erhöht	
16.	11 5/12 ♂		Vor 4 Wochen Fieber. Zunehmend bis dauemngrosse, nur anfangs druckschmerzhafte Schwellung an der rechten Halsseite, wenig derbe Lymphknoten submand; nuchal, inguinal vergröss. L 4 500 BSG erhöht.	
17.	2 9/12 ♂	+		

Zentral-nervöse Symptome	Serologie SFT / KBR	Bemerkungen	Diagnose
Erbrechen, Stirnkopfschmerz. IM EEG leichte Allgemeinveränderungen LP leicht pathol.	1:16000 1:20		cerebro-oculäre erworbene Toxoplasmose
EEG unauffällig. Serologie	1:4000 1:10		
EEG unauffällig	1:4000 1:5		
	1:16000 1:40	LK während 10-tägigem Aufenthalt kaum verändert.	viszerale Toxoplasmose.tonsillogene Form
	1:4000 1:5 1:4000 -		Lymphadenitis toxoplasmotica
EEG-Befund, ein stärkerergeistiger Entwicklungsrückstand scheint nicht vorzuliegen	1:4000 1:10 1:16000 1:10	Geburtsgewicht 1 500 g, 40 cm. 5 Wochen vor dem Termin Spiegelentbindung wegen Präeklamsie. Mutter SFT 1:1000, KBR negat.	Oligosymptomatische Toxoplasmose mit ZNS-Beteiligung

Unter den 104 serologisch positiv reagierenden Kindern befanden sich 17 mit der klinisch u n d serologischen Diagnose einer postnatal erworbenen T.Bis auf einen Fall mit hohen Titern in beiden Tests, bei einer Einzeluntersuchung erfolgten zwei und meist mehrere Titerkontrollen im SFT und in der KBR. Ein Kontakt mit T i e r e n war in 10 Fällen vorhanden (Hunde, Katzen, Vögel, Hühner, landwirtschaftliches Vieh, Zirkustiere).

Wie aus der Abbildung 3 hervorgeht, befanden sich in unserem Untersuchungsgut an postnatal erworbener T. Kinder im Alter von 7/12 Jahren bis zu 12 11/12 Jahren. Es ist auffallend , dass 8 Kinder im Alter unter 3 Jahren toxoplasmoseverdächtige Symptome und für eine postnatal erworbene T. sprechende serologische Befunde boten. Das jüngste dieser Kinder war nur 7/12 Jahre alt und wie für eine rezente Infektion AK.-Titer auf, bei wiederholter Seronegativität der Mutter (Nr.13). Einen Tierkontakt konnten wir in 5 dieser 8 Fälle eruieren. Leider konnte eine serologische Untersuchung der Mutter nur in 4 dieser Fälle durchgeführt werden. Zweimal fand sich ein seronegatives Ergebnis und zweimal betrug der SFT 1:1000 bei negativer KBR.

Wie aus Abbildung 3 weiter ersichtlich, kommen m a n i f e s t e T.-Erkrankungen besonders vor dem 3. bis 4. Jahr vor, während s u b k l i n i s c h e T.-Infektionen in dieser Altersgruppe praktisch nicht beobachtet und erst nach dem 3. bis 4. Lebensjahr häufiger werden.

Folgende Manifestationsformen der erworbenen T. kamen bei der Aufnahmeuntersuchung zur Beobachtung:

Tabelle 3:

1. Viszerale Verlaufsformen	Nr.	6	7	10	11	13	14	15	7mal
2. Viszerale und zentralnervöse Symptome	Nr.	1	8	9	12				4mal
3. Encephalitisches Stadium	Nr.	2	5	16					3mal
4. Postencephalitische Schadensbilder	Nr.	3	4	17					3mal

In 11 Fällen waren also Symptome von Seiten v i s z e r a l e r Organe vorhanden. In 7 Fällen verlief die erworbene T. mit einer c e r e b r a l e n Beteiligung. Dabei gehörten alle mit Ausnahme eines 11 5/12 Jahre alten Kindes dem Kleinkindesalter an, d.h. auch die erworbene T. führt entsprechend der Anfälligkeit des kindlichen Gehirns häufig mehr oder weniger zu auffälligen encephalitischen Erscheinungen und kann auch p o s t e n c e - p h a l i t i s c h e Schäden hinterlassen. Wir beobachteten derartige Residualzustände, wenn auch viel seltener als bei connataler T. doch in 3 Fällen bei postnatal erworbener T.

Tabelle 4 veranschaulicht die Häufigkeit beobachteter Einzelsymptome bei den Fällen von postnatal erworbener T.:

Encephalitis	Nr. 1 2 5 8 9 12 16	7 mal
Encephalitis mit viszeraler Beteiligung	Nr. 1 2 8 12	4 mal
Krampfanfälle	Nr. 1 2 3 4 5 8 9 12	8 mal
andere cerebrale Schäden	Nr. 1 3 4 5	4 mal
Lymphknotenvergrösserung	Nr. 1 2 3 6 7 8 9 10 12 13 14 15	12 mal
EEG-Befund	Nr. 1 3 4 5 17	5 mal
Liquorbefund	Nr. 1 3 4 9	4 mal
Lebervergrösser.	Nr. 6 11 13 15	4 mal
Milzvergrösser.	Nr. 6	1 mal
Herzbeteiligung	Nr. 10 12 13 15	4 mal
Exanthem	Nr. 1 10 12	3 mal
allgemeine Abgeschlagenheit	Nr. 7 10	2 mal
Racheninfekt	Nr. 3 6 8 9 10 12 13 15	8 mal
Augenbefund	Nr. 16 2	2 mal
nicht anders erklärbare Temperaturerhöhung	Nr. 1 3 5 6 8 9 1o 12 13 14 15	11 mal

Klinisches Bild der postnatal erworbenen generalisierten Toxoplasmose.

Das Vollbild der akuten T. mit schwerem klinischem Verlauf tritt sehr selten auf und entspricht dem Generalisationsstadium (95). Es kann bei Laborinfektionen (32, 66) mit stark virulenten Keimen oder bei der Infektion stark abwehrgeschwächter Patienten beobachtet werden.

Nach einer Inkubationszeit von mindestens 9 Tagen bis zu wenigen Wochen treten uncharakteristische Prodromalsymptome auf wie starke Ermüdbarkeit, Inappetenz, manchmal Durchfälle, seröser Schnupfen und katarrhalische Angina, oft mit rheumatischen Muskelschmerzen.Dieses Stadium dauert einige Tage bis zu wenigen Wochen. Die AK.-Titer sind noch negativ oder nur gering positiv.

Mit steilem Fieberanstieg, oft mit Schüttelfrost, setzt ein schweres Krankheitsbild ein, mit dem der Patient meist erstmalig dem Arzt vorgestellt wird. Die AK zeigen dann meist hohe Werte. Häufig tritt gleichzeitig ein maculo-papulöses Exanthem am Stamm und an den Extremitäten auf, das den behaarten Kopf sowie Handteller und Fußsohlen gewöhnlich ausspart.

Reich (90) konnte zeigen, dass die Effloreszenzen direkt durch die Erregereinschwemmung in die Haut verursacht sind. Katarrhalische Erscheinungen zusammen mit dem Exanthem lassen oft an atypische Masern oder Scharlach denken.

Das hochfieberhafte Stadium dauert im günstigsten Falle 1 - 3 Wochen, wobei Krankheitserscheinungen von Seiten aller möglichen Organe auftreten können. Die Todesursache bei postnatal erworbener T. stellt meist die Meningoencephalomyelitis dar.

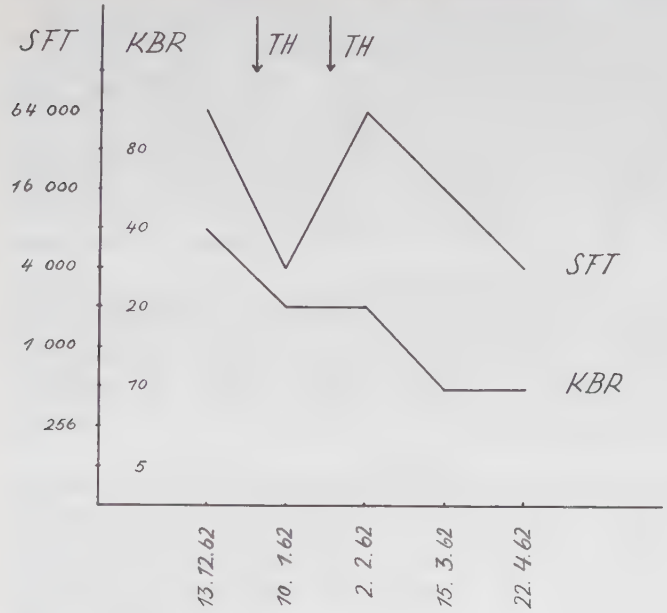
Die üblichen Laboruntersuchungen sind diagnostisch wenig aufschlussreich. Die BSG ist oft normal oder nur mässig erhöht. Nach Kabelitz (42, 45, 46) zeigt die Elektrophorese auf der Höhe der AK.-Produktion eine Gammaglobulinerhöhung auf Kosten

der Albumine bei normalem Gesamteiweissgehalt. Störungen der Erythro- und Thrombozytopoese kommen nur ausnahmsweise vor. Kalderon und Mitarbeiter (47) berichten von einer chronisch hämolytischen Anämie bei autoptisch gesicherter T. Bei schweren generalisierten Formen ergibt das Blutbild meist eine Leukocytose mit Linksverschiebung, seltener normale Leukocytenzahlen oder eine Leukocytopenie bei Beteiligung der Milz. Je nach Organmanifestation kann man pathologische Befunde im Harn, Liquor, EEG und EKG erheben.

Auch in unserem Untersuchungsgut beobachteten wir generalisierte T.-Erkrankungen. Beim Fall Nr. 12 z.B. handelte es sich um einen 1 9/12 Jahre alten Jungen, der wegen eines Krampfanfalles und Fieber von 39° C eingeliefert wurde. 3 Tage später kam ein scharlachartiges Exanthem zum Vorschein. Der Rachenabstrich auf hämolysierende Streptococcen fiel 3 mal negativ aus. Auch in der Umgebung war kein Scharlach. Vergrösserte Lymphknoten fanden sichim Kieferwinkel und retroauriculär. Anfangs war auch ein Herzgeräusch hörbar. Während des Krankheitsverlaufs traten häufig unmotiviertes Schreien und Krampfanfalle auf. Die Lumbalpunktion war unauffällig, ebenso das EEG. Die BSG war leicht erhöht und das Blutbild wies eine Leukocytopenie mit relativer Lymphocytose auf. Die AK zeigten hohe für eine floride T.-Infektion sprechende Werte (siehe Tierkurve), sodass eine exanthematisch verlaufende wahrscheinlich tonsillogene erworbene T. mit cerebraler Beteiligung angenommen werden musste. Das Kind hatte Kontakt mit einem Hund und einem Wellensittich. Die weitere geistige und körperliche Entwicklung war bei einer Kontrolluntersuchung mit 2 6/12 Jahren unauffällig.

Es sei erwähnt, dass im Alter von 3 Monaten anlässlich einer Spasmophilie bei florider Rachitis der SFT mit 1:16 positiv ausfiel, bei negativer KBR. Wir deuteten diesen Befund im Sinne einer diaplacentaren AK-Übertragung.

Abbildung 5. Titerkurve zum Fall Nr. 12:



Oligosymptomatische Toxoplasmose.

Viel häufiger als das Vollbild der T. kommen oligosymptomatische Krankheitsbilder auch im Kindesalter vor. Diese stellen nach Paul (79) Thalhammer (109) und Zuelzer (133) Bruchstücke der polysymptomatischen Erkrankung dar. Es können sich einzelne Organerkrankungen kombinieren oder allein im Vordergrund stehen. Oft sind nur uncharakteristische Prodomalsymptome wie bei einem grippalen Infekt anamnestisch zu erheben.

Beim Kind im Fall Nr. 7 stand eine allgmeine Abgeschlagenheit im Vordergrund der Beschwerden. Der 7 4/12 Jahre alte Junge hatte reichlich Kontakt mit Tieren und pflegte einige Zeit vorher eine kranke Katze. Ausser Kopfschmerzen, Müdigkeit und vergrösserten Lymphknoten nuchal und im Kieferwinkel bestanden keine Krankheitszeichen. Die serologischen Untersuchungen sprachen für eine floride T.
Vorwiegend tritt die erworbene T. als Lymphadenitis oder Abdominal-T. in Erscheinung, seltener kommt es zu Myocarditis und pulmonalen Symptomen sowie Erkrankungen des ZNS und des Auges.

Lymphadenitis toxoplasmotica.

Die Lymphadenitis toxoplasmotica gilt als die häufigste und doch benigne Verlaufsform der postnatal erworbenen T. sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (4, 22). Kanzow und Lenz (48) bezeichnen die floride T. als häufigste Ursache von Lymphknotenaffektionen überhaupt. Zahlreiche Veröffentlichungen befassen sich mit den klinischen und morphologischen Befunden (28, 39, 40, 45, 46, 89, 96, 105).

Siim und Kabelitz teilen die Lymphadenitis toxoplasmotica in febril und afebril verlaufende ein. Seltener wird die febrile Form beobachtet, die häufiger bei generalisierten Lymphknotenaffektionen auftreten soll und im Initialstadium von einem Exanthem begleitet sein kann.

Im Fall Nr. 6 erkrankte der 12 11/12 jährige Junge zwei Wochen zuvor mit wechselnden Temperaturen bis zu 39,5°. Nach 9 Tagen klagte er über starke ischiasartige Schmerzen im linken Hüft- und Gesässbereich. Bei der Untersuchung wurde eine Rachenrötung mit Follikelbildung an der Rachenhinterwand festgestellt, zudem erbs- bis bohnengrosse LK und eine Leber- und Milzvergrösserung. Das Serumbilirubin betrug 1,15 mg %. Die AK-Titer liessen mit SFT 1:16000, KBR 1:10 auf eine frische Infektion schliessen. Bei der generalisierten Lymphadenitis wäre das Ischiassyndrom durch den Druck eines vergrösserten LK erklärbar. Allerdings muss auch eine isolierte toxopl. Neuritis diskutiert werden.

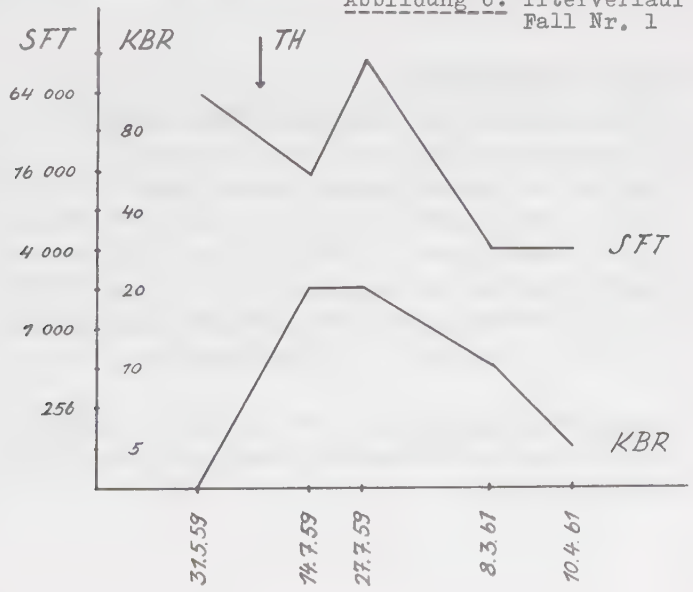
Meist bleiben die LK-Schwellungen lokalisiert. Vergrösserte Hals- oder Mesenteriallymphknoten weisen die orale Infektion als häufigsten Übertragungsweg auf (79). Hilus-LK konnten von Kabelitz (45) nicht beobachtet werden. Wahrscheinlich entgingen sie auf Grund ihrer Grösse dem röntgenologischen Nachweis. Halsschmerzen und Anginen können als Prodromalerscheinungen der Lymphadenitis vorkommen.

Auch wir konnten als häufigstes Symptom der viszeralen T. vergrösserte LK beobachten, die vorwiegend am Hals lokalisiert und in 4 Fällen generalisiert waren. In 8 dieser 12 Fälle bestand gleichzeitig ein Rucheninfekt, sodass eine

tonsillogene Form der T. (z.B. Nr. 8, 15) in Erwägung gezogen werden musste. Grundsätzlich bereiten aber diese Fälle differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Insbesondere in Fall Nr. 9 wäre zu diskutieren, ob der fieberhafte Infekt mit encephalitischen Erscheinungen toxoplasmogener Natur oder durch einen Virusinfekt bedingt ist und die T.-Infektion als zufällig erhobene Begleitdiagnose zu werten ist. Nach Kabelitz (45) spräche für letzteres auch die Diskrepanz zwischen hochpositivem SFT 1:16000 und negativer KBR.

Die Lymphadenitis mesenterialis gibt immer wieder Anlass zur Appendektomie. Neben einer vorwiegend zerebralen Symptomatik trat bei dem 3 4/12 jährigen Jungen im Fall Nr. 1 interkurrent eine LA mesenterialis unter appendicitisverdächtigen Symptomen auf, die zur Appendektomie veranlasst hatte. Die Serologie liess auf eine frische Infektion schliessen (siehe Titerkurve). Der SFT der Mutter betrug 1:256, KBR negativ. Das EEG ergab eine Residualepilepsie, so dass die Diagnose auf eine weitgehend abgelaufene T.-Encephalitis mit LA mesenterialis lautete. Die Kontrolluntersuchung mit 5 2/12 Jahren bestätigte eine symptomatische Epilepsie mit EEG-Befund und psychisch verändertem Verhalten.

Abbildung 6: Titerverlauf Fall Nr. 1



Toxoplasmatische LK-Schwellungen erreichen im allgemeinen Bohnenkern- bis Kirschgrösse, sind derb und meist nur anfangs druckschmerzhaft. Eine Neigung zur Einschmelzung kommt nicht vor. Die vergrösserten LK sind gegen die Umgebung verschieblich und bleiben oft wochen- und monatelang nachweisbar. Der klinische T.-Verdacht ist durch das histologische Bild und die Serologie zu sichern. Anfangs zeigt sich oft ein relativ typisches Differentialblutbild mit Lymphocytose bis zu 70 %. Diese hält nur ein bis drei Wochen an und wird deshalb leicht übersehen.

Meist nimmt die akute lokalisierte LA einen benignen Verlauf. Kabelitz (42, 45, 46) auch Grunke und Krug (28) weisen auf die Möglichkeit chronisch recidivierender Lymphadenitiden und auf Komplikationen von Seiten des ZNS und der Abdominalorgane hin. Dabei bleiben hohe AK-Titer über längere Zeit bestehen, oft begleitet von vegetativ nervösen Krisen und Störungen der AZ.

Die Feststellung der toxopl. Genese gewinnt Bedeutung bei LK-Schwellungen in der Gravidität und bei der Differentialdiagnose anderer insbesondere bösartiger LK-Affektionen. Zechner (130) und Bachmann (12) beobachteten das gleichzeitige Vorkommen von Lymphogranulomatose und LA-toxopl.

Abdominaltoxoplasmose.

In Leber, Milz und mesenterialen Lymphknoten können sich Toxoplasmen ansiedeln. Die Eintrittspforte stellt dabei wahrscheinlich der Magen-Darm-Trakt dar, den Toxoplasmen besonders bei Anacidität des Magensaftes passieren können. Kabelitz (44, 45) beobachtete in 2/3 der Fälle von Abdominal-T. eine histaminrefraktäre Anaciditat. Er hält die Abdominal-T. neben der Lymphadenitis für die häufigste Manifestationsform der erworbenen T. und hebt 2 Verlaufsformen hervor:

1. Die Primäre Abdominal-T. und 2. die sekundäre Abdominal-T. (39, 40, 44, 45, 46) als Komplikation einer primären Lymphadenitis toxopl.

Die Bilirubinerhöhung, die oft lange nachweisbar ist, beträgt maximal 3 mg % und betrifft vorwiegend das direkte Bilirubin (27). An Beschwerden werden oft allgemeine Müdigkeit, Gewichtsverlust und uncharakteristische Oberbauchbeschwerden geklagt. Bei der Untersuchung findet sich eine oft druckschmerzhaft vergrösserte Leber und kleiner Milztumor. Schmerzen in der Ileozoekalgegend lassen eine Lymphadenitis mesenterialis vermuten, seltener sind diese LK palpabel. Die Leberfunktionsproben fallen normal oder nur leicht pathologisch aus. Eine geringe Leukocytopenie bei der primär abdominellen Verlaufsform dürfte auf eine splenopathische Markhemmung zurückzuführen sein. Bei der sekundären Hepatitis mit primärer LA toxoplasmotica kann auch eine Lymphocytose im peripheren Blutbild vorliegen.(39).

Im allgemeinen nimmt die Hepatitis wie die LA toxoplasmotica einen benignen Verlauf. Die allgemeine Abgeschlagenheit ist dabei oft das hartnäckigste Symptom. Magen-Darm-Störungen mit Durchfallsneigung wurden anamnestisch nur in Einzelfällen erwähnt. Nach Kabelitz (45) sind enterocolitische Symptome sehr selten, während Boericke (4) die Enterocolitis neben der LA als häufigste Erkrankung bei erworbener T. im Kindesalter angibt.

Kabelitz (40, 44, 45, 46) und Geyer (26) weisen aber auch auf die Möglichkeit einer chronischen Leberbeteiligung mit jahrelang hochpositiven Titern hin, wobei auch die laparoskopischen Befunde für eine chronische Schädigung sprachen. Der Ausgang in eine Laennec'sche Lebercirrhose, wie sie auch Lelong (18) beschrieb, scheint also möglich zu sein. Daraus erhellt sich die Notwendigkeit einer früh einsetzenden Therapie, um den Verlauf der akuten Erkrankung abzukürzen und den Übergang in ein chronisches Stadium zu vermeiden.

Aus unserem Patientengut können wir ebenfalls eine Beobachtung (Nr.11) mit hepatitischer Verlaufsform der erworbenen T. anführen:

Der 2 11/12-jährige Junge, der dauernd Kontakt mit Zirkustieren hatte, wurde wegen starker krampfartiger Bauchschmerzen und hellen Stühlen bei dunklem Urin eingewiesen. Es fand sich eine um 2 Querfinger vergrösserte Leber, während die übrigen Laboruntersuchungen auf eine Hepatitis negativ ausfielen. Der klinische Verlauf fand seine Bestätigung durch eine hochpositive T.-Serologie: SFT 1:16000, KBR 1:10, SFT 1:64000, KBR 1:10, SFT 1:16000, KBR 1:10.

Wie aus der Tabelle 4 hervorgeht, lag eine Leberbeteiligung bei 3 weiteren Fällen Nr. 6, 13, 15 mit sehr wahrscheinlich oralem bzw. tonsillogenem Infektionsweg vor.

Toxoplasmose der Thoraxorgane.

Bei schweren generalisierten Erkrankungen ist die Lungenbeteiligung einwandfrei erwiesen. Bei Bronchitiden und atypischen Pneumonien mit trockenem Husten und Dyspnoe ist der klinische Befund oft deutlich ausgeprägter als der physikalische und röntgenologische Befund erwarten liess. Genz (26) und Kabelitz (45, 47) halten eine isolierte Lungenmanifestation für eine ausgesprochene Seltenheit. Mohr (68) und Eysell (21) beobachteten eine atypische Pneumonie bei Status febrillis mit AK-Titern wie sie bei einer akuten T. üblich sind. Eysell fand als Bestätigung seiner Diagnose ein promptes Ansprechen auf Daraprim und Sulfonamide bei Versagen der Antibiotika.

Im Herzmuskel konnten bei zahlreichen Autopsien Toxoplasma-Zysten in reaktionsloser Umgebung als Zufallsbefunde erhoben werden (47). Da bei diesen Fällen früher nie klinische Symptome aufgetreten waren, kann man auf eine häufig symptomlos verlaufende Herzbeteiligung schliessen. Beim Vollbild der Erkrankung ist die Myocarditis sehr häufig und steht oft im Vordergrund der Symptomatik. Die T.-Myocarditis nimmt meist einen benignen Verlauf (7). Mohr (66) weist darauf hin, dass auch mit einer isolierten T.-Myocarditis gerechnet werden muss. Im EKG zeigen sich Veränderungen der ST-Strecke und T-Zacke.

Wir konnten bisher keine isolierte T.-Myocarditis diagnostizieren, fanden aber in den oben (Tab.4) schon erwähnten Fällen Nr.10, 12, 13 und 15 neben anderen viszeralen Symptomen eine Herzbeteiligung.

Grundsätzlich gleiche interstitielle nektrotisierende Entzündungsherde wie im Herzmuskel konnten auch in der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden (45, 109). Wahrscheinlich ist diese Myositis die Ursache der häufig beobachteten myalgischen Beschwerden.

Nach Kabelitz (45) kommen Endocarditiden bei der T. nicht vor. Ob das Pericard von Toxoplasmen befallen wird, erscheint ebenso fraglich. Breuer (7) publizierte einen Laborunfall, der zu einer Toxoplasmose mit myocarditischen und pericarditischen Hinweiszeichen im EKG führte. An der Myocarditis bestand klinisch kein Zweifel, während für eine Pericarditis klinisch keine Anzeichen vorhanden waren.

Toxoplasmose des ZNS.

Der toxoplasmotische Hirnprozess ist die häufigste Todesursache bei der postnatal erworbenen T. Mitunter stehen, wenn auch selten, meningitische Symptome im Vordergrund. Die Erkrankung des ZNS beginnt meist schleichend und uncharakteristisch mit Inappetenz, Unlustgefühl und allgemeiner Abgeschlagenheit, sodass oft zuerst an eine tuberkulöse Genese gedacht wird. Meningismus, oft mit einem typischen starken Stirnkopfschmerz, psychischen Alterationen, Schlafstörungen, Krämpfe, Benommenheit, Delirien und anderes kennzeichnen den meningoencephalitischen Prozess. Neurologische Störungen treten je nach Lokalisation der Entzündungsherde auf.

Entsprechend der gewöhnlich geringen Beteiligung der Meningen treten meningitische Zellzahlen im Liquor kaum auf. Die Zellzahlen betragen selten mehr als einige 100/3 vorwiegend mononucleärer Zellen. Bei jeder abakteriellen und lymphocytären Meningitis soll deshalb an T. gedacht werden.

Kabelitz (46) beobachtete allerdings Ausnahmen mit reiner Granulocytose. Der Eiweissgehalt ist nicht selten auf 1000 mg% und mehr erhöht und bleibt mit einer Zell-Eiweiss-Dissoziation oft lange persistent. Der Zuckergehalt ist gewöhnlich normal, seltener erniedrigt. Zum Teil findet sich eine Xanthochromie. Kabelitz fordert für die ätiologische Diagnose einer T.-Encephalitis einen positiven Ausfall des SFT im Liquor, der entsprechend dem Globulinkonzentrationsgefälle vom Serum zum Liquor, nur im akuten Stadium und nur gering positiv ausfällt. Der direkte Erregernachweis im Liquor ist schwierig und wie der indirekte nur bei frisch entnommenen Liquor erfolgreich.

Eine c e r e b r a l e Beteiligung konnten wir in 10 unserer Fälle beobachten. Bei dem 2 6/12-jährigen Kind im Fall Nr. 5 lag eine toxoplasmotische Encephalitis vor, die mit Bewusstlosigkeit und Tonusverlust begann. Am folgenden Tag trat ein tonisch-klonischer Krampfanfall auf, dem Schreianfälle, choreiforme Bewegungen, Ataxie sowie gesteigerte Refelexe und ein beidseits positiver Babinski folgten. Das Lumbalpunktat war unauffällig, hingegen ergab das EEG eine herdförmige Hirnschädigung. Der SFT des Kindes betrug wiederholt 1:16000 bei KBR 1:20. SFT und KBR der Mutter negativ. Auch während der spezifischen Therapie trat zunächst eine Temperaturerhöhung und eine verstärkte Ataxie auf. Bei der Entlassung bestand nur noch eine geringe Ataxie.Allerdings verhielt sich das Kind etwas distanzlos und ungehemmt. Eine spätere Kontrolluntersuchung war bisher leider nicht erfolgt.

Krepler und Mitarbeiter (59) berichten von einem Jungen mit einer Hirnstammencephalitis und Bulbärparalyse, die sich im Anschluss an eine lymphocytäre Meningitis entwickelt hatten. Während schon das Reconvaleszenzstadium vorzuliegen schien, kam es noch zu einer fast vollständigen Erblindung durch eine beidseitige Neuritis optica. Titerverlauf und IDT sprachen für eine frische T.-Infektion.

Klinisch abortive Encephalitiden scheinen besonders im Kindesalter wesentlich häufiger vorzukommen (129). Auch bei unserem 2 9/12-jährigen Kind (Nr.17) konnte anamnestisch keine Er-

krankung des ZNS eruiert werden. Ein stärkerer geistiger Entwicklungsrückstand schien nicht vorzuliegen. Nur das EEG zeigte einen leicht pathologischen Befund. Da die serologischen Reaktionen höhere Titerwerte als die der Mutter lieferten und eine steigende Tendenz zeigten, nahmen wir eine subklinisch verlaufende, erworbene T. mit zentralnervöser Beteiligung an.

Es ist damit zu rechnen, dass sich unter Fällen von Meningitis tuberculosa und solchen mit Verdacht auf Tumor cerebri sowie unter atypischen Masern- oder Scharlachencephalitiden (z.B. unser Fall Nr. 12) öfter eine postnatal erworbene T. verbirgt (79).

Auch mit der Möglichkeit einer Defektheilung ist zu rechnen. Das Kind im Fall Nr. 4 wurde erstmals mit 1 3/12 Jahren wegen eines Exanthems am Rumpf und oedematösen Schwellungen des Gesichts und der Handrücken stationär aufgenommen. Die Temperatur betrug 38°. Der Allgemeinzustand war beeinträchtigt und am Hals fanden sich vereinzelt bohnenkerngrosse Lymphknoten. Die BSG war mit 10/22 leicht erhöht. Die Leukocyten betrugen 11 800. Die Ursache konnte damals nicht geklärt werden, sodass man zunächst an ein allergisches Geschehen dachte. Eine Untersuchung auf Toxoplasma-AK fand nicht statt. In den folgenden 6 Monaten kam es nun immer wieder zu Bewusstlosigkeitszuständen, die zunächst als respiratorische Affektkrämpfe gedeutet wurden, bis es im Alter von 1 9/12 Jahren zu einem schweren tonisch-klonischen Krampfanfall kam. Jetzt wurde die erste serologische Untersuchung angestellt, die mit SFT 1:4000 bzw. SFT 1:1000 und KBR 1:5 bzw. negativ für eine nicht ganz frische T.-Infektion sprach. Im Liquor fiel im Anschluss an den Krampfanfall nur eine leichte Eiweisserhöhung auf. Das EEG sprach für eine herdförmige Hirnschädigung mit symptomatischer Epilepsie.

Auch im Fall Nr. 3 handelte es sich um eine vorwiegend cerebrale Manifestation, die eine geistige Retardierung und Residualepilepsie mit EEG-Befund hinterliess.

Krepler und Mitarbeiter (59) und Reimold (91) berichten von einem isolierten Befall des peripheren Nervensystems in Form einer Neuritis optica, Facialislähmung und Polyradiculoneuritis mit Guillain-Barrè-Syndrom. Reimold diskutiert als Ursache einen toxischen Markscheidenzerfall sowie ein neuroallergisches Geschehen.

Augentoxoplasmose.

Die häufig beobachteten Augenveränderungen bei angeborener T. lassen eine Parallele bei erworbener Infektion im Kindes- und Erwachsenenalter erwarten. Remky (92) und Rieger (98) betonen, dass die oculären Veränderungen bei der akuten Infektion in der Regel fehlen. Die oculare Manifestation stellt gewöhnlich ein selbständiges Krankheitsbild dar, das der extraocularen T. in einem Intervallvon einigen Wochen bis zu mehreren Jahren folgen kann, wobei im Serum meist nur noch niedrig positive SFT- und negative KBR-Werte vorliegen. Ob eine connatale oder postnatal erworbene T. ursächlich ist, kann meist nicht mehr unterschieden werden. Es gibt sowohl noch nach Jahren rezidivierende connatal toxoplasmotische Uveitiden (zit. nach 107) als auch nach postnatal erworbener T.

Jacobs - 1954 - konnte eine chronisch rezidivierende Retinochorioiditis centralis beweisen und Pillat und Thalhammer (88) den chronisch rezidivierenden Verlauf bei einer sicher erworbenen Iridocyclitis.

Primär liegt meist eine Erkrankung der Retina als vorgeschobener Hirnteil vor. Sekundär können Uvea und Sklera in Mitleidenschaft gezogen werden, um dann die typischen rosettenartig pigmentierten Narbenherde zu hinterlassen. Rezidive führen häufig zu Satellitenherden um den Solitärherd. Es kann aber auch der Primärherd erneut aufflackern.

Nach Rieger(93) spielt auch die erworbene wie die connatale T. auch bei der Papillitis und Neuritis nervi optici eine Rolle. Augenmuskelparesen können auf eine metastatische Herdencephalitis zurückgehen. Auch wurden Befunde im Sinne einer Myositis

beobachtet. Bei Laborinfektionen über die Konjunktiven kann sich eine toxoölasmotische Konjunktivitis entwickeln (7, 93), die aber auch auf hämatogenem Wege bei toxoplasmotischer Allgemeinerkrankung entstehen kann, wie Straub im Tierexperiment beweisen konnte.

In unserm Fall Nr. 16 kam eine cerebro-oculäre Form der erworbenen T. zur Beobachtung. Das 11 5/12 Jahre alte Mädchen erkrankte an Stirnkopfschmerzen und Erbrechen. 10 Tage später kam es zu Einwärtsschielen mit dem linken Auge und Doppelbildern, was dann die stationäre Aufnahme veranlasste. Die Lumbalpunktion fiel nicht pathologisch aus, und das EEG wies mit einem unregelmässigen Wellenbild und leichten Allgemeinveränderungen keinen sicheren pathologischen Befund auf. Die augenärztliche Untersuchung stellte zunächst eine Abducensparese links und eine beidseitige Stauungspapille von + 4 Dptr. fest. Der SFT mit 1:16000, KBR mit 1:20 positiv. Unter der spezifischen Behandlung sowie einer Deltacortrilapplikation unter Sigmamycinschutz bildete sich die doppelseitige Stauungspapille zurück. Interkurrent kam es auch zu einer rechtsseitigen Abducensschwäche. Eine Kontrolluntersuchung nach 5 Monaten erbrachte einen unauffälligen Augenhintergrundsbefund und ein unauffälliges EEG. SFT 1:4000, KBR 1:10. Bei der erneuten Kontrolluntersuchung nach weiteren 7 Monaten wurde eine scharf begrenzte zentral exavierte Papille links und eine randunscharfe Papille rechts beobachtet bei SFT 1:4000, KBR 1:10.

Da die Serum-AK bei der Augen-T. gewöhnlich niedrige Werte ergeben, mass Remky (92) einer sog. topischen Serologie besondere diagnostische Bedeutung bei. Da die AK-Produktion am Ort des AG-Angebotes (AG- Freisetzung aus Toxoplasmacysten) die höchste Konzentration erreicht, ist ein Kammerwasser/Serum-Quotient von grösser als 1 zu erwarten. Nach Frenkel handelt es sich bei lokalen Rezidiven der Augen um eine endogene Erkrankung auf Grund einer allergisch-hyperergischen Reaktion (107).

Klare Vorstellungen über die Begriffe der chronischen und der rezidivierenden T., sowie der latenten T.-Infektion sind nicht

vorhanden. Kabelitz hat sich in seinen Veröffentlichungen um eine Abgrenzung dieser Begriffe bemüht.

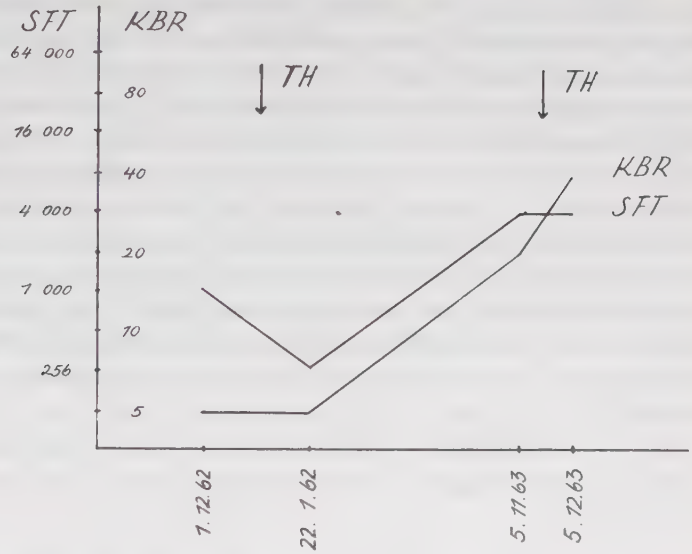
Chronische Toxoplasmose.

Thalhammer (109, 115) ist der Ansicht, dass es bisher keinen gesicherten Fall einer chronischen, von Toxoplasmen unterhaltenen Erkrankung gibt, während Kabelitz (38, 40, 42, 43, 45, 46) und Genz (26) das Bild einer chronischen T. klinisch und serologisch deutlich herausstellen. Schadensbilder wie sie besonders bei connataler T. vorkommen und latente T.-Infektionen mit höheren Titern sind davon abzugrenzen.

Der chronisch progrediente Entzündungsprozess, vorwiegend im Anschluss an eine akute Abdominal-T. oder toxopl. Lymphadenitis, wird durch die Gegenwart von Toxoplasmen unterhalten. Dabei fallen die AK-Titer trotz der Therapie nicht auf niedrige Werte ab, sondern bleiben Monate bis Jahre auf mittlerer Höhe, wobei Krankheitszeichen eine Beziehung zum akuten Stadium aufweisen. Eine wesentliche Stütze fürdie Diagnose einer chronischen T. sieht Kabelitz (38) in den von ihm 1959 beschriebenen K n o c h e n m a r k s v e r ä n d e r u n g e n . Er fand entzündliche Mikrogranulome, wie sie bei anderen chronischen Infektionskrankheiten vorkommen, auch bei chronischen Verlaufsformen der T.

Vielleicht darf unser Fall Nr. 10 als chronisch verlaufene T. gewertet werden. Auch nach der TE und AT bestanden nach 11 Monaten noch subfebrile Temperaturen und vergrösserte LK. Die Elektrophorese bot ein für chronische Entzündungen typisches Bild (Titerkurve). Die AK-Titer befanden sich nach einer vorübergehenden Senkung um 1 Titer-Stufe immer auf Werten mittlerer Höhe.

Abbildung 7: Titerverlaufskurve zu Fall Nr. 10.



Rezidivierende Toxoplasmose.

Das Vorkommen lokaler Rezidive am A u g e bei erworbener und connataler T. ohne erneute Parasitämie und ohne Allgemeinsymptome und Titeranstieg gilt als erwiesen. Diese Reaktivierung ist nach Remky (92) durch physiologische Stressreaktionen wie Pubertät und Gravidität und interkurrente Erkrankungen sowie durch eine Corticoidtherapie auslösbar.

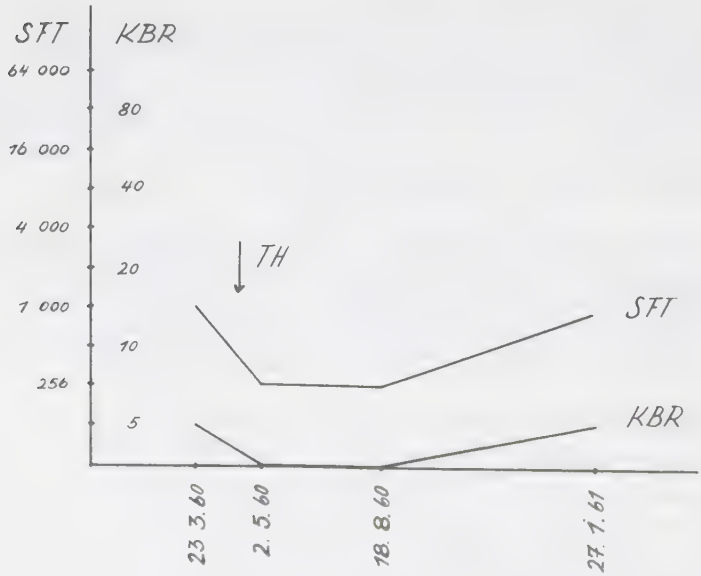
Nach Langer (63, 64), Werner (126, 127), Werner, Schmidtke und Thomascheck (128)und Thomascheck (117) kommen lokale Rezidive auch im U t e r u s vor. Remky (92) und Paul (79) vermuten, dass lokale Rezidive auch im G e h i r n vorkommen.

Auch wir nehmen an, dass es bei 2 unserer Fälle mit connataler T. zu einem lokalen cerebralen Rezidiv kam. Im Fall Nr. 7 handelte es sich um eine connatale T. mit der klassischen Symptomentrias. Bei dem 4 11/12 Jahre alten Kind kam es zu einem erneuten encephalitischen Krankheitsbild mit leicht pathologisch verändertem Liquor: 8/3 Zellen, Pandy-Reaktion positiv, Zuckerwerte normal. Ein Anstieg der T.-AK war dabei

nicht erfolgt.

Auch im Fall Nr. 14 kam es ohne Titeranstieg zu einem erneuten encephalitischen Bild der connatalen T. Bei dem 5 1/12 Jahre alten Kind war schon fast 1 Jahr vorher ein Hydrocephalus mit Cystenbildung bei statischer und geistiger Retardierung festgestellt worden. Der Gang war spastisch ataktisch, die Sprache unartikuliert bei vollem Wortverständnis. Daneben bestand ein starker Tremor der Hände, maskenhaftes Lächeln und eine Spitzfusshaltung links. (Siehe folgende Titerkurve). Das EEG bot nur interkurrent einen pathologischen Befund. Wir deuten die neuerlich aufgetretenen encephalitischen Symptome mit Somnolenz, Erbrechen und Einnässen als lokales cerebrales Rezidiv, ohne pathologische Liquorveränderung und ohne signifikanten Titeranstieg.

Abbildung 8: Titerverlaufskurve zu Fall Nr. 14.



Hultsch und Orthner (33) berichten von einem Fall mit chronisch rezidivierender erworbener Cerebral-T. Sie konnten dabei einen Anstieg der serologischen Teste und einen 2 x positiven Tierversuch im Liquor beobachten. Neurologische Krankheitszeichen traten in immer kürzeren Intervallen auf und hinterliessen immer schwerere bleibende Ausfallserscheinungen. Der Krankheitsverlauf ging über 15 Jahre, bis der Patient im Status epilepticus mit 23 Jahren starb.

Es erhebt sich nun die Frage, ob es auch eine rezidivierende Allgemeinerkrankung mit erneuter Parasitämie und signifikantem Titeranstieg gibt, nachdem das Stadium der latenten T.-Infektion erreicht war. Nach Kabelitz (42, 45, 46) ist eine rezidivierende T. sehr selten. Er beobachtete im Anschluss an eine abgeheilte Lymphadenitis und leichte Meningoencephalitis nach einem Intervall von 3 Jahren erneut eine subikterische Hepatitis mit extremer Titersteigerung im SFT und in der KBR.

Die Frage nach der Aktivität des Prozesses lässt sich auf Grund der klinischen Befunde, der Titerhöhe und Titerbewegung sowie der Sternalmarkpunktion im allgemeinen ausreichend beantworten.

Dieklinisch symptomlos erworbene und die latente T.-Infektion.

Die hohe allgemeine Durchseuchung in fast allen Gebieten der Erde lässt auf einen vorwiegend subklinischen Verlauf der T.-Infektion schliessen.

Eine latente T.-Infektion liegt dann vor, wenn klinisch gesunde Personen fortlaufend serologisch niedrig positive Befunde im Sinne einer Serumnarbe (im SFT meist 1:256, KBR negativ oder 1:5 positiv) aufweisen. (42, 43, 45, 46, 16, 82, 84, 85). Besondere Schwierigkeiten bieten u.U. Jugendliche, die trotz klinisch latenter T.-Infektion oft jahrelang höher positive Titer im SFT und in der KBR aufweisen.

Bei routinemässiger Testung kommen mitunter symptomlose oder symptomarme frische Infektionen mit hochpositivem AK-Titern vor. Kabelitz (45) beschrieb bei diesen Zufallsbefunden zum Teil hohe Werte im SFT, bei niedrigpositiver oder negativer KBR, während er dies bei klinischer Erkrankung im akuten Stadium nicht sah.

Wie zu erwarten, ist die Mehrzahl unserer 104 serologisch positiven Kinder in die oben erwähnte Gruppe der subklinisch verlaufenden T.-Infektionen als Begleitdiagnose einzuordnen. Es wurde oben (Seite 18/19) schon darauf hingewiesen, dass sich diese Fälle bei der serologischen Untersuchung anlässlich atiologisch unklarer Erkrankungsbilder als Zufallsbefunde ergaben.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über das Beobachtungsgut der 46 Fälle mit T.-Infektionen als Begleitdiagnose.

T A B E L L E 5

Übersicht über das Beobachtungsgut mit Toxoplasma-Infektionen als Begleitdiagnose.

Nr.	Geschl.	Alter	Tierkon.	Serologie	
				Kind	Mutter
1.	♀	10 7/12 11 2/12	+	1:1000 1:10 1:4000 1:5 1:4000 1:5	1:1000 1:10
2.	♂	12 10/12		1:1000 1:5	
3.	♀	8 9/12		1:16000 1:5 1:4000 1:5	
4.	♀	14 Jahre	+	1:1000 1:20 1:4000 1:10	
5.	♂	11 4/12 11 9/12		1:64000 1:40 1:64000 1:20	
6.	♂	11 3/12		1:1000 1:20 1:4000 1:10 1:4000 1:5	
7.	♀ ♀	3 7/12 4 5/12		1:4000 1:10 1:1000 1:10	
8.	♀	7 Jahre		1:4000 1:10 1:4000 1:10	
9.	♂	8 7/12	+	1:4000 1:5 1:1000 1:5	
10.	♀	9 2/12		1:256 1:5	
11.	♂	12 2/12		1:1000 – – –	

Bemerkungen	Diagnose
Kollapsneigung Sonderschulen-Besuch EEG-Befund	Geistige Retardierung, EEG-Herdbefund, hochfieberhafte Bronchitis
? Pathologisches EEG	Vegetative Übererregbarkeit
	Enuresis EEG-Herdbefund
Keine miliare Lungenstreuung	Meningitis tbc Chorioretinitis tbc
cervikale LK leicht vergrössert	Polyarthritis rheumatica. Endocarditis rheum. Mitral- und Aorteninsuffizienz
	Enuresis nocturna
Bronchitis, rezidiv. Dyspepsien, LK am Hals vergrössert Somatogramm um 1 Jahr	geistiger Entwicklungsrückstand schlechtes Gedeihen nur φ_1 seropositiv. geistige Entwicklung
zurück derbe LK im UKW u. inguinal	altersgem. Enuresis nocturna
	Enuresis nocturna Enkopresis Debilität Kryptorchismus
bohnenkerngrosse LK im Kieferwinkel. Seit 2 J. subfebril	unklare subfebrile Temperaturen, vegetative Übererregbarkeit
seit 2 J. unklare Schmerzen im re. U. Bauch. Generalisierte LK-Schwellung	nervös spastische Leibschmerzen, orthostatische Dysregulationen EEG-Befund

Nr.	Geschl.	Alter	Tierkon.	Serologie Kind	Serologie Mutter
12.	♀	12 5/12	+	1:16000 1:20 1:16000 1:20	1:64 -
13.	♂	9 1/12 9 2/12		1:256 1:5	
14.	♂	5 10/12		1:16000 1:10	
15.	♂	8 3/12	+	1:256 1:5	
16.	♂	7 8/12		1:256 1:5	
17.	♀	8 1/12		1:1000 1:5 1:1000 1:5	
18.	♀	7 3/12 7 5/12 8 1/12		1:16000 - 1:16000 - 1:16000 - 1:1000 - 1:1000 1:5 1:4000 1:10	
19.	♂	13 2/12		1:4000 1:40 1:1000 1:20	
20.	♀ ♂	8 2/12		1:1000 1:5 1:1000 -	
21.	♂	6 Jahre		1:1000 1:10	

Bemerkungen	Diagnose
mit 7 J.epileptiformer Anfall. Vor einem J. fragl.Commotio.	Gesichtsfeldausfall beim Kind und der Mutter
zwischen 11 Monaten u.5 J. Affektkrämpfe. Seit 2 Wochen Kleinhirnsymptomatik. Babinski bds.+ EEG-Befund LP Ø	Verdacht auf Kleinhirntumor
Salbengesicht,Aphasie, Ataxie,gest.Gaumensegelfunktion.	Progredienter aquaeduktnaher Cerebraltumor
	Minderwuchs Fettresorptionsstörung, Enuresis.
	Enuresis
kirschgrosse LK, cervical, seit 1 1/2 J. Petit mal-Anfälle EEG-Befund LP Ø	Symptomatische Epilepsie Schwachsinn EEG-Bfund
	Enuresis
ständig subfebril	Adipositas Hypochlorämie
EEG-Befund	Enuresis,geistige Retardierung Facialis-Tic
LK im KW beidseits erbsgross,Racheninfekt	Enuresis,IQ-Rückstand, EEG-Befund
	Krampfäquivalente geistige Retardierung Enuresis

Nr.	Geschl.	Alter	Tierkont.	Serologie Kind	Serologie Mutter
22.	♂	9 3/12		1:256 1:5	
23.	♀	4 2/12		1:4000 1:5 1:4000 1:10 1:1000 1:10	
24.	♀	7 4/12		1:1000 1:5	
25.	♀	4 2/12 4 7/12 5 4/12 6 2/12	+	1:64000 1:80 1:64000 1:80 1:16000 – 1:1000 – 1:1000 –	
26.	♀	9 3/12	+	1:1000 –	
27.	♀	6 8/12		1:4000 1:10	
28.	♂	12 2/12	+	1:1000 – 1:256 –	
29.	♂	12 2/12	+	1:16000 1:10 1:64000 1:5	
30.	♀	12 4/12		1:256 1:5 1:256 1:5	
31.	♂	10 3/12		1:16000 1:80	

Bemerkungen	Diagnose
? EEG-Befund	Adiposogigantismus erhebliche Sprachstörung
LK am Hals u.inguinal erbsgr.,KWD bds. geschwollen,mit periglandulärem Oedem	Angina lacunaris LA colli
gehäuft Erbrechen und Leibschmerzen	Anämie Trichocephalus dispar
m 3 Wo.in station. Beh. wegen Krampfanfällen und Verdacht auf Encephalitis. Danach anfallfrei bis zum 4.Jahr.	cerebrales Krampfleiden hochfieberhafter Infekt cerebrale Krampfanfälle
unscharfe Papille links EEG-Befund	symptomatische Epilepsie Osteomyelitis
Neigung zu Thrombophlebitiden	symptomatische Epilepsie abgelaufene Osteomyelitis
KWD erbsgross Tonsillen hyperpl.	Petit-mal-Anfälle geistige Retardierung EEG-Herdbefund
Seit 12 Tagen Fieber, Erbrechen, Durchfall, Nasen- Rachen-Infekt, encephalitisches Bild	Encephalitis (LP pathol.) Darminfekt, Nasen-Rachen-infekt.
rezidivierende Hepatitis	Zustand nach subakuter Hepatitis ? Fe-Stoffwechselstörung
vereinzelt vergrösserte Hals-LK, BSG erhöht, L 10 700	alimentäre Adipositas
Arzneimittelexanthem auf Pyramidon	postcommotionelles Syndrom, Angina follicularis
	Bronchitis,Enteritis

Nr.	Geschl.	Alter	Tierkont.	Serologie Kind	Serologie Mutter
32.	♀	10 1/12	+	1:4000 1:5 1:1000 1:5	
33.	♂	14 9/12		1:1000 1:5 1:1000 –	
		14 11/12		1:256 1:5 1:256 –	
34.	♀	4 J.	+	1:4000 1:5 1:1000 1:5	
35.	♀	4 Jahre	+	1:4000 1:5 1:1000 1:5	1:64 –
		4 6/12		1:1000 –	
36.	♀	7 8/12		1:1000 1:5 1:4000 –	1:256 –
37.	♀	12 2/12	+	1:64000 1:40 1:64000 1:40 1:16000 1:40	
		12 5/12		1:64000 1:10	
		14 1/12		1:4000 1:10	
38.	♂	3 9/12	+	1:64000 1:10	
		4 Jahre		1:4000 1:5	
		4 3/12		1:4000 1:5	
		5 3/12		1:4000 1:5	
		7 8/12		1:256	

Bemerkungen	Diagnose
	vegetative Übererregbarkeit. Verdacht auf Hirntumor.
LK am Hals und im KW vergrössert.Racheninfekt. EEG-Befund mit 11 H. bei grippalem Infekt keine Splenomegalie	hochfieberhafter Infekt mit leichtem Meningismus Spleenomegalie. Thrombo- Leukocytopnie keine Anämie, EEG-Befund seit 11.Jahr.
Zustand nach frühkindl. Meningoencephalitis. EEG-Befund.	Symptomatische Epilepsie Ereth.-hyperkinet.Syndrom, mentale Retardierung, linkss.Taubheit, Hypertelorismus.
	hochfieberhafter Infekt mit Angina und LA colli
	Facialis-Tic
L 4800 m.relativer Lymphocytose,BSG anfangs leicht erhöht.	alimentäre Adipositas LP Ø, vorübergehender EEG-Befund EEG-Befund Ø
EEG-Befund pathol.	Unstetes Verhalten vorübergehender EEG-Befund psychisch unauffällig EEG Ø Entwicklung unauffällig EEG Ø

Nr.	Geschl.	Alter	Tierkont.	Serologie Kind	Serologie Mutter
39.	♀	5 5/12	+	1:1000 1:10 1:4000 1:10	
		5 8/12		1:16000 1:10	
40.	♂	7 3/12		1:1000 1:5	
41.	♂	1 5/12		1:4000 1:5	1:256 1:5
42.	♂	9 1/12		1:256 1:1000	
		9 7/12		1:256	
43.	♂	5 4/12	+	1:4000 1:256 1:1000	
44.	♀	8 8/12		1:1000 1:5 1:4000 –	
45.	♀	4 6/12	+	1:512 1:10 1:1000 1:5	1:1000 1:10
			mit 3/4 vicaler LK rechts, nicht schmerzhaft, über mehrere Wochen anhaltend.	Jahr Schwellung cer-	
		5 3/12		1:256	
		5 9/12		1:4000	
46.	♀	1 7/12		1:4000 1:10 1:4000 1:10	

Bemerkungen	Diagnose
Epileptiformer Krampfanfall, LP (+) EEG-Herdbefund, nach 2 1/2 Wochen Exanthem ? auf Andal EEG-Befund pathol.	Symptomatische Epilepsie
LP pathol.	seröse Meningitis voerübergehender EEG-Befund
	seröse Meningitis Osteomyelitis
	Geistige Retardierung EEG-Herdbefund
LK inguinal vergrössert	Zustand nach Enteritis
L 9700, deutliche Linksverschiebung mit Monocytose LP pathol.	Seröse Meningitis Nasen- Rachen-Infekt
Fieber bis 40,2° Meiningismus, Ataxie, Absencen. EEG-Befund LP Ø. Liquordruck erhöht. Unterbauchschmerzen, Lebervergrösserung. Thrombocyten 145000 Leuco 16 700 Linksverschieb. BSG erhöht	Enuresis, Encephalitis, EEG-Befund, Strabismus convergens Strabismus, Convergens Leber leicht vergrössert
Rechtsbelastung des Herzens und akute Kreislaufstörung bei Dyspepsie, Bronchopneumonie und pleuritischer Reizung.	Akuter hochfieberhafter Infekt des Atmungs- und Darmtraktes.

Bei der ersten Untersuchung wiesen die Titer im SFT vorwiegend Werte mittlerer Höhe auf (siehe Abb.3). Daneben fanden sich aber Fälle mit hohen Titern, sowie Fälle mit einem SFT von 1:256. Die KBR zeigte vorwiegend niedrige Titerwerte. Bei diesen Kindern im Alter von 1 5/12 Jahren bis zu 14 9/12 Jahren war die T.-Infektion sehr wahrscheinlich n i c h t für das vorliegende Erkrankungsbild verantwortlich zu machen. Subklinische T.-Infektionen kommen also a u c h im Kindesalter vor und wurden in unserem Untersuchungsgut abgesehen von 2 Ausnahmen, erst n a c h dem 3. bis 4. Jahr häufiger. Die T.-Infektionen verliefen also in 58,23 % der Fälle subklinisch. Das entspräche einem niedrigeren Prozentsatz als Thalhammer (110) mit durchschnittlich 75 % vermutet. Unser Ergebnis ist allerdings nicht verwunderlich, da es sich bei unseren Fällen um Infektionen im Kindesalter handelt, die bei jüngeren Individuen häufiger als bei Erwachsenen klinisch in Erscheinung treten.

4. In 12 Fällen wurden bei der Verlaufsbeobachtung bzw. bei einmaliger Untersuchung hohe T.-Titer im SFT beobachtet, wie sie bei einer rezenten Infektion anzutreffen sind.

Folgende Symptome gaben den Anlass zur serologischen Untersuchung:

Tabelle 6.

EEG-Befund	Nr. 3 25 37 38 39	5 mal
cerebrale Anfallsleiden	Nr. 25 39	2 mal
Enuresis	Nr. 3 14	2 mal
fieberhafter Nasen-Rachen-Infekt	Nr. 31	1 mal
Darminfektion	Nr. 31	1 mal
rheumatisches Fieber	Nr. 5	1 mal
Gesichtsfeldausfall	Nr. 12	1 mal
Minderwuchs	Nr. 14	1 mal
Adipositas	Nr. 18 29 37	3 mal

Im Fall Nr. 5 handelte es sich um einen 11 4/12 Jahre alten Jungen der an einem rheumatischen Fieber mit Gelenkschmerzen und Endocarditis erkrankte und bei dem erbensgrosse LK cervical nachweisbar waren. SFT 1:64000, KBR 1:40. Eine unspezifische Titer steigerung durch die rheumatische Erkrankung dürfte nicht vorliegen, sodass eine frische T.-Infektion als Zufallsbefund zu werten war, und sicherheitshalber eine spezifische Therapie eingeleitet wurde. Die Kontrolluntersuchung nach 5 Monaten brachte einen unverändert hohen SFT von 1:64000, KBR 1:20. Neben einer geringen Linksbetonung im EKG und einer Mitral- und leichten Aorteninsuffizienz im Phonokardiogramm war das Kind subjektiv beschwerdefrei.

Eine frische T.-Infektion kam auch bei dem 12 2/12 jährigen Mädchen (Fall Nr. 37) mit Adipositas zufällig zur Beobachtung. Bei der Laboruntersuchung wurde eine erhöhte BSG und eine Leukocytopenie von 4 800 mit relativer Lymphocytose festgestellt. Der SFT betrug 1:64000, KBR 1:40, 3 Wochen später SFT 1:16000, KBR 1:40 und nach weiteren 3 Wochen SFT 1:16000, KBR 1:40. Im elterlichen Haus wurden 2 Katzen gehalten. Eine Kontrolluntersuchung nach 2 Monaten erbrachte einen SFT von 1:64000, KBR 1:10, einen vorübergehenden EEG-Herdbefund und eine Elektrophorese, die für einen subakuten chronischen Prozess sprach. Subjektive Beschwerden bestanden keine. Eine weitere Kontrolluntersuchung nach 1 1/2 Jahren lieferte einen SFT von 1:4000, KBR 1:10, bei normalem EEG.

Ob im Fall Nr. 31 das akute Infektbild toxoplasmotischer Natur war, ist mit einer einmaligen Titeruntersuchung ungenügend belegt. Bei den anderen Fällen lagen keine akuten Erkrankungsbilder vor, sodass die T. als Ursache nicht in Frage kam, und die hohen AK-Titer nur für eine frische begleitende T.-Infektion sprachen.

Die Suche nach Hinweissymptomen auf eine floride T. als Begleitdiagnose ergab in einigen Fällen tosoplasmaverdächtige Befunde:

Tabelle 7:

LK-Vergrösserung	Nr. 5 29	2 mal
subfebrile Temperatur	Nr. 18	1 mal
vorübergehend unscharfe Papille	Nr. 25	1 mal
Blutbildveränderungen	Nr. 29 37	2 mal
unklares Exanthem	Nr. 39	1 mal
vorübergehender EEG-Befund	Nr. 37 38	2 mal

B. In 19 Fällen fanden sich Titerwerte mittlerer Höhe im SFT bei positiver KBR. Die serologischen Teste wurden anlässlich folgender Symptome ausgeführt:

Tabelle 8:

Geistige Retardierung	Nr. 1 7 9 19 21 34	6 mal
EEG-Befund	Nr. 1 2 19 34 40	5 mal
Enuresis	Nr. 6 8 9 17 19 21	6 mal
schlechtes Gedeihen	Nr. 7	1 mal
Hypoplastisches Genitale	Nr. 9	1 mal
cerebrale Anfälle	Nr. 21	1 mal
fieberhafte Infekte des Respirations- und Darmtraktes	Nr. 7 23 27 44 46	5 mal
Trichocephalus dispar	Nr. 24	1 mal
Encephalitis	Nr. 27	1 mal
Facialis Tic	Nr. 36	1 mal
Meningitis	Nr. 4 40 41 44	4 mal
LK-Vergrösserungen	Nr. 7 8 23	3 mal

Diese Fälle mit Titerwerten mittlerer Höhe bereiten oft grosse differentialdiagnostische Schwierigkeiten, insbesondere dann, wenn nur eine serologische Untersuchung vorliegt. Sofern klinisch für eine akute T. verdächtige Symptome vorhanden sind, erhebt sich die Frage, ob die T.-Infektion nur als Nebenbefund zu werten ist, oder für das Erkrankungsbild wie z.B. seröse Meningitis (im Fall Nr. 40, 41, 44), Encephalitis (Nr.27),

psychisch auffälliges Verhalten (Nr.38) oder für die Infektion des Nasen-Rachenraumes (Nr. 23) als Ursache verantwortlich zu machen ist. Auch muss zur Diskussion gestellt werden, ob bei cerebralen Residualsymptomen die T.-Infektion als Begleitdiagnose, oder ob eine T. connataler oder frühkindlich erworbener Art als Ursache in Frage kommt, da insbesondere bei jungen Kindern häufig höhere Titerwerte bei latenter Infektion angetroffen werden.

Im Fall Nr. 9 kam das 8 7/12-jährige Kind wegen Enuresis und Encopresis zur stationären Aufnahme. Dabei wurde eine Debilität und ein Kryptorchismus festgestellt. Der SFT betrug 1:4000, KBR 1:5, sowie SFT 1:1000, KBR 1:5. Ein Tierkontakt war zudem vorhanden. Eine ätiologische Klärung war wie in den ähnlich gelagerten Fällen Nr. 1, 19, 20, 21 nicht eindeutig erwiesen.

In unserem Untersuchungsgut dieser Gruppe fielen bei der altersmässigen Aufgliederung in Abb. 3 zwei Kinder zwischen dem 1. und 2. Jahr auf. Beide (Nr. 41, 46) zeigten Titer mittlerer Höhe. Ein T.-verdächtiger pathologischer Organbefund konnte nicht erhoben werden und vorläufig musste die symptomlose T.-Infektion als Begleitdiagnose angesehen werden. Eine connatale T. ist jedoch immer bei seropositiven Kindern jüngerer Altersgruppen bis zum 3. und 4. Lebensjahr nach Thalhammer (109) und Paul (78, 79) zu erwägen, da diese Autoren im Gegensatz zu uns nie erworbene Infektionen in diesem Alter beobachten konnten. Ein latenter Verlauf der erworbenen Infektion dürfte bei so jungen Kindern wenig wahrscheinlich sein.

Wir nahmen im Fall Nr. 34, 41 46, eine connatale T.-Infektion an. Es wäre zu diskutieren, ob bei dem Kind Nr. 41 eine frühere T.-Meningoencephalitis als lokalisierender Faktor für die cerebrale Komplikation der Osteomyelitis verantwortlich zu machen ist. Leider fehlen bei diesen Kindern weitere Kontrolluntersuchungen, sodass nicht bekannt ist, ob eine wohl sehr seltene latent verlaufene connatale T. oder das Latenzstadium einer oligosymptomatisch connatalen Erkrankung mit späterer Schadensbildung vorlag.

C. 15 Fälle boten Titerwerte bzw. einen Titerverlauf wie bei latenter T.-Infektion. Niedrige Titerwerte sind entsprechend der allgemeinen Durchseuchung eher bei älteren Kindern zu erwarten, wie auch aus der Abb.3 hervorgeht.

Folgende Symptome veranlassten zur serologischen Untersuchung:

Tabelle 9:

Enuresis	Nr.	15	20	45						3 mal
vegetative Übererregbarkeit	Nr.	10	11							2 mal
Cerebraltumor	Nr.	13								1 mal
cerebrale Anfälle	Nr.	16	26							2 mal
Encephalitis	Nr.	45								1 mal
Strabismus	Nr.	45								1 mal
Adipositas	Nr.	22								1 mal
postcommotionelles Syndrom	Nr.	30								1 mal
Racheninfektion	Nr.	20	33							2 mal
Zustand nach Enteritis		43								1 mal
Rezidivierende Hepatitis	Nr.	28								1 mal
Splenomegalie	Nr.	33								1 mal
LK-Vergrösserung	Nr.	10	11	16	20	33				5 mal
EEG-Befund	Nr.	11	13	16	20	22	26	33	42	
		45								9 mal

Frische T.-Infektionen mit noch niedrigen Titern kamen auf Grund der klinischen Symptome und der meist mehrfach erfolgten Titerkontrollen nicht in Frage. In zwei Fällen fanden sich Verdachtssymptome auf eine früher erfolgte T.-Infektion, deren Titer inzwischen auf niedrig positive Werte abgefallen sind und mit der jetzt vorliegenden Erkrankung nicht in ursächlichem Zusammenhang stehen. Im Fall Nr. 33 war ein pathologischer EEG-Befund seit einem grippalen Infekt mit 11 Jahren bekannt und im Fall Nr. 45 war im Alter von 3/4 Jahren eine unklare Drüsenschwellung am Hals aufgetreten.

Entsprechend der Indikation zur serologischen Untersuchung fanden wir bei unserem Patienten häufig latente T.-Infektionen bei postencephalitischen Folgezuständen. Es erhebt sich deshalb wiederum die Frage, ob diese niedrigen serologischen Titerwerte nur als Nebenbefund zu werten sind, oder für die unklaren cerebralen Schadensbilder ursächlich sind.

Der 7 8/12 Jahre alte Junge (Nr. 16) wurde wegen immer häufiger werdenden Krampfanfällen seit dem Alter von 1 1/2 Jahren stationär aufgenommen. Das Kind bot einen JQ-Rückstand von 1 1/2 Jahren und eine starke motorische Unruhe. Am Hals fanden sich multiple kirschgrosse LK. Das EEG ergab einen Herdbefund. Die serologischen Reaktionen sprachen mit einem SFT von 1:256, KBR 1:5, für eine latente T.-Infektion, zumal auch die Lumbalpunktion unauffällige Befunde lieferte.

Um eine ähnliche Symptomatik mit Petitmal-Anfällen seit dem 4. Jahr, geistiger Retardierung und einem EEG-Herdbefund, handelte es sich im Fall Nr. 26. Das 9 3/12 jährige Mädchen wies einen SFT von 1:1000, KBR negativ auf. Ausserdem bestand eine Gesichtsasymetrie mit höher stehendem linken Auge. Tierkontakt war mit einer Katze vorhanden.

Die ätiologische Klärung dieser Schadensbilder ist durch serologische Reaktionen nicht mehr möglich, allenfalls noch auf Grund einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose nach Thalhammer (109, 113, 114, 115), wobei die regionäre Durchseuchung unseres Einzugsgebietes ungefähr der des Wiener Raumes entsprechen dürfte (siehe Seite 65).

Toxoplasmose und Tuberculose.

Keller und Vivell (49), Paul (77), Müller (71), fanden bei Kindern mit Meningitis tuberculosa häufiger Tosoplasma-AK als bei hirngesunden Gleichaltrigen. Ausserdem herrschten meningoencephalitische Symptome vor. Noetzel (109), auch Weisse und Krücke (125), diagnostizierten andererseits eine Meningitis tuberculosa, deren toxoplasmotische Genese erst autoptisch gesichert wurde.

Nach Ansicht der obigen Autoren leistet wahrscheinlich eine klinisch latent verlaufene T.-Encephalitis als Lokalisationsfaktor der hämatogenen Streuung der Tuberkelbazillen in die Meningen und das Gehirn Vorschub. Dabei beobachtete Paul (77, 78) eine Umgehung der miliaren Aussaat in die Lungen. Paul diskutiert ausserdem, ob eine Meningitis tuberculosa ihrerseits eine latente T.-Encephalitis reaktivieren kann. Keller und Vivell ziehen auch eine unspezifische Titersteigerung durch eine Änderung der Immunitätslage in Erwägung.

Auch Hein (29) fand eine Häufung höherer SF-Titer bei Tuberculösen. Patel (76) beobachtete bei Lungentuberculösen zwar keine signifikante, aber doch höhere Zahl positiver Toxopl. Teste als bei Nichttuberculösen, wobei eine Beziehung der Titerhöhe zur Schwere der Erkrankung bestand.

Grundsätzlich ist aber ein resistenzgeschwächter Organismus für pathogene Keime anfälliger. Es kann dementsprechend eher zur Mischinfektion, z.B. TBC und T. kommen, mit daraus resultierenden günstigen Ausbreitungsbedingungen für beide Infektionen. Auch einem gleichartigen Infektionsmodus könnte Bedeutung zukommen. Unspezifisch positive T.-Seroreaktionen kommen jedenfalls bei anderen Infektions-Krankheiten nicht vor.

Auch unter unserem Beobachtungsgut konnten wir bei einem 14-jährigen Mädchen (Fall Nr. 4) eine Meningitis tuberculosa mit typischem Liquorbefund und deutliche positiven Tuberculinproben sowie positivem Tierversuch im Liquor verfolgen. Da differentialdiagnostisch auch an eine T. gedacht wurde ,erfolgte eine serologische Untersuchung, die einen SFT von 1:1000, KBR 1:20 ergab. Zwei Monate später betrug der SFT 1:4000, KBR 1:10. Auch hier bestand weder klinisch noch röntgenologisch ein Anhalt für eine miliare Lungenstreuung.

Prophylaxe und Terapie der erworbenen Toxoplasmose.

Massnahmen für eine Infektionsprophylaxe sind nur in bescheidenem Umfang möglich. Allgemein wird empfohlen, einen engen Kontakt insbesondere mit kranken Tieren zu vermeiden und Schlachtfleisch (106, 127) sowie Eier und Milch (61, 73) nicht in ungenügend gekochtem Zustand zu geniessen.

Als Mittel der Wahl gelten heute Pyrimethamin und Sulfonamide. Don Eyles und Coleman entdeckten 1953 den synergistischen Effekt des Daraprims mit einem Sulfonamid, wobei sich die Mehrfachsulfonamide in Supronal, Aristamid, Ornal und Durenat u.a. als besonders wirksam erwiesen (41, 94 u.a.). Wiederholte Behandlungsversuche mit Antibiotika (41, 43, 45, 94, 100) fielen weniger erfolgversprechend aus. Frenkel (46), Jira und Mitarbeiter (35) berichten von Therapieerfolgen durch Desensibilisierung mit Toxoplasmin. Kabelitz (46) warnt aber davor, auf Grund eigener Versuche, da er eher eine Sensibilisierung hervorrufen und keine günstigen Ergebnisse verzeichnen konnte.

Don Eyles sieht die Therapie mit Sulfonamiden plus der maximal verträglichen Dosis von Daraprim für optimal an. Eine Cortisonmedikation neben der Kombinationstherapie halten Kabelitz und Kabelitz (43) nur bei der Augentoxoplasmose für angezeigt.

Abgesehen von der Gefahr einer Innenkörperanämie durch Sulfonamide bei Neugeborenen ist besonders die Daraprimtherapie nicht indifferent. Pyrimethamine verursache oft Unverträglichkeitserscheinungen mit Übelkeit und Erbrechen, sodass unter Umständen die Therapie allein mit Sulfonamiden fortgesetzt werden muss. Bei der Behandlung mit Daraprim als cytostatischer Substanz aus der Gruppe der Folsäureantagnisten wurde wiederholt von Schäden der Mämatopoese berichtet (52, 57, 58, 124). Nach Frenkel und Hitchings (zit. nach 124) kann durch eine Schutztherapie mit Hefe und Folinsäure die Daraprimdosis ohne stärkere Nachwirkungen erhöht werden. Alle Autoren weisen ausdrücklich auf sorgfältige in kurzen Zeitabständen ausgeführte Blutbildkontrollen mit Thrombocytenzählung und Kabelitz auch auf Sternalmarkuntersuchungen hin.

Wir selbst konnten in 20 von 86 behandelten Fällen gewisse Unverträglichkeitserscheinungen nach verschieden langer Therapiedauer beobachten. Wir führten regelmässig Blutbildkontrollen durch. Auch die Leberfunktionsproben wurden wiederholt geprüft, fielen aber nie pathologisch aus. Ob im Fall Nr. 17 der Leberschaden zu Lasten der Therapie der Mutter in der Gravidität geht, oder durch eine connatale T. bei latenter Infektion der Mutter bedingt ist, bleibt fraglich. Wir verwandten neben Daraprim im allgemeinen Sulfonamide Madribon, Supronal oder Andal.

Folgende Nebenwirkungen konnten wir dabei beobachten:

Erbrechen, Übelkeit, Inappetenz in 6 Fällen,

Leukocytensenkung in 6 Fällen,

Thrombocytopenie in 1 Fall,

Exanthem in 2 Fällen,

Anämie in 3 Fällen,

fraglich medikamentös bedingtes encephalitisches Bild in 2 Fällen,

Fraglicher Leberschaden durch die Therapie in der Gravidität in 1 Fall.

Therapeutische Erfolgsaussichten bestehen nur im akuten Stadium der Infektion. Selbstverständlich ist eine Behandlung beim Vorliegen klinischer Symptome angezeigt. Kabelitz und Kabelitz (43) befürworten im Gegensatz zu Thalhammer eine Therapie auch bei zufällig entdeckter frischer subklinischer Infektion, um einem chronischen Krankheitsverlauf vorzubeugen.

Wir selbst behandelten beim Vorliegen und beim Verdacht auf eine T.. Da wir eine serologische Untersuchung bei allen unklaren toxoplasmoseverdächtigen Erkrankungsbildern ausführten, behandelten wir zunächst präventiv auch bei niedrig positiven Titern bei der ersten Untersuchung. Ergaben die folgenden Titerkontrollen weiterhin niedrige Werte, wie sie dem vorliegendenden Krankheitsbild nicht entsprechen konnten, so wurde die Behandlung eingestellt.

Kabelitz und Kabelitz (43), sowie Rieger (93, 94) und Remky (92) ziehen im Gegensatz zu Thalhammer (109, 115) das Verhalten der Titerkurve zur Erfolgsbeurteilung der Therapie heran. Bei unserem zahlenmässig relativ kleinen Beobachtungsgut schien uns die Therapie keine gesetzmässige Beeinflussung des Titerverlaufs zu bewirken. Wir behandelten solange, bis eine klinische Besserung möglichst mit Titersenkung eingetreten war, bzw. solange, bis bei klinischer Normalisierung auch höhere Titerwerte keine Änderung mehr zeigten. Eine Seronegativität konnte Kabelitz (43, 45) nur 1 mal nach Ausheilung einer akuten T. beobachten. Ein völliger AK-Schwund und damit eine völlige Verhinderung des Cystenstadiums ist wahrscheinlich trotz früher Kombinationstherapie extrem selten.

T A B E L L E 10

Übersicht über das Beobachtungsgut connataler Toxoplasmosefälle.

Nr.	Alt. Geschgew.	Geb.	früh. Grav.	jetz. Grav.	Tier kon.	viszerale Symptome	ZNS-Symptome
1.	Std. 6	2150		vorz. Blas-sprg. 8 Wo. zu früh		Hydrops, Oedeme, granulomatöse Hepatitis, Myokarditis, interst. Pneumonie bds. Bauchhoden	Hydrocephalus granulomatöse Meningoencephalitis chron. Leptomeningitis
2.	6 Mon. ♂	3000	1	Hyperemesis			Etwas grosser Hirnschädel. EEG-Befund
	1 4/12						Propulsiv Petit-mal-Anfälle, EEG-Befund
	1 6/12						BNS-Krämpfe, EEG-Befund
3.	1 6/12 ♂	2100		4 Wo. zu früh	+		Hydrocephalus Infektkrämpfe Retardierung, cerebral spastischer Zustand, EEG-Befund
	2 J.						Opisthotonushaltung
4.	11 M. ♂	4500			+		Meningismus, Krampfanfälle, EEG-Befund
	1 8/12						keine Krämpfe EEG-Befund
	3 2/12						
	4 6/12						Gehäufte Krampfanfälle, Retardierung, EEG-Befund
5.	6 Tg. ♂	2510				Hepatosplenomegalie, Ikterus gravis	Hydrocephalus int., Krämpfe, Retardierung Muskelhypertonie

Augen-Symptome	LP	Serologie Kind	Serologie Mutter	Bemerkungen	Diagnose
Chorioretinitis bds. Mikrophthalmus	+	1:64000 1:80	1:64000 1:20	Ab 5. Tag Verschlechter.	+ an Herz-, Atemstillstand (Sektion) generalisierte connatale T.
bds. Mikrophthalmus, persist. Pupillarmembr. dichte Trübung hinter der Linse keine Lichtfixation. Keine Pupillenreaktion digito-oculäres Syndrom	+	1:64000 1:80 1:64000 1:20 1:64000 1:20 1:64000 1:40 1:64000 1:80	1:64000 1:40	geistige Entwicklung erscheint zunächst altersgem., durch Blindheit gewisser Rückstd. Gehör scheint funktionsfähig zu sein.	connatale T. bds. Mikrophthalmus, Amblyopie, später auch Petit-mal-Anfälle
		1:64000 1:40 1:64000 1:40 1:64000 1:20 1:64000	1:1000 1:10	Fruchtwasseraspirat., mit 4 Tagen SFT 1:1000, KBR +++. Nach 3 Wo. Achromycin-Th. SFT u. KBR negativ.	connatale T. mit schwerem Cerebralschaden
	+	1:4000 1:10 1:4000 1:10 1:4000 1:20 1:16000 1:10 1:4000 1:10	1:4000 1:5	mässiger Meningismus Geistige Entwickl. erscheint altersentspr. Gehäufte Krämpfe	centralnervöse Form der connatalen T. mit Cerebralschaden Sympt. Epilepsie
	+	1:256 1:5 1:4 –	in Grav. nie krank gewes.	Ab 3. Monat Verschl. des AZ. Versagen der zentralnerv. Regulation. Mit 9 Mon. 11 Tagen +	Rh-Inkompatib. Blutaustausch connatale T. mit Hydrocephalus internus

Nr.	Alt. Gesch. gew.	Geb. früher. Gravid.	jetz. Grav.	Tier kon.	viszerale Symptome	ZNS-Symptome
6.	4 11/12 ♀ 3000	2 Ab		+	starkes Erbrechen	Hydrocephalus, Krämpfe, Retardierung, intracerebrale Verkalkungen, EEG-Befund, verwaschene Sprache, Wesensveränderung, häufig Bewusstlosigkeit, In 9. Wo. neuer Schub.
7.	1 8/12 ♂ 2080 2 8/12	2	Kopfschmerz.		Vergrösserte LK cervikal, axillär, inguinal hypoplastisches Genitale.	Hydrocephalus, Retardierung, motorische Unruhe.
8.	3 Tg. ♂ 3600				Aspirationszeichen, Hyperbilirubinämie.	Krampfanfälle.
9.	5 Std. ♂ 2950 4 Mon.	1 Ki 1 Ab	vorz. Blasensprung	+	Aspirationszeichen, schwere Asphyxie	Krampfbereitschaft wechselnde Blickstellung der Augen. ? EEG-Befund. BNS-Krämpfe, Retardierung, EEG-Befund.
10.	3 Tg. ♂ 4200 4 Mon.	1			Hyperbilirubinämie	
11.	1 7/12 ♂ ? 2 3/12	3		+		BNS-Krämpfe, Mikrocephalus, Retardierung EEG-Befund.
12.	3 Std. ♀ 3300 2 2/12		Sectio bei Plac. praevia. 2 Wo. zu früh		Aspirationszeichen Hyperbilirubinämie	Anfangs trinkfaul

Augensymptome	LP	Serologie Kind	Serologie Mutter	Bemerkungen	Diagnose
Mikrophthalmus links. Strabismus convergens li. Retinochorioiditis re. mit Papillenschwellung	Ø	1:1000 1:10		Mit 4 Jahren erster Krampfanfall.	Klassisches Bild der connatalen T. mit cerebralem Rezidiv.
	+	1:256 –			
Horizontaler Nystagmus beim Fixieren		1:16000 1:10 1:4000 1:10 1:16000 1:5 1:4000 1:5 1:64000 1:10	1:1000 – 1:256 –	anamnästisch verstärkter Ikterus, neonatorum.	connatale T. mit Hydrocephalus Internus, Cerebralschaden hypoplastisches Genitale
	+	1:16000, 1:1000 1:10	1:10 1:1000 1:10	Hyperbilirubinämie 2 mal Blutaustausch	cerebrale und viszerale connatale T.
	+ –	1:4000 1:5 1:1000 – 1:256 –	1:4000 1:10 1:4000 1:10	Einweisung wegen Verdacht auf Cerebralblutung, an Oxämische Schädigung	connatale T. mit Cerebralschaden
		1:16000 1:80 1:64000 1:40 1:64000 1:20 1:16000 1:10	1:64000 1:80	kein cerebral geschädigter Eindruck	connatale T. Blutaustausch wegen Hyperbilirubinämie unauffällige Entwicklung
		1:64000 1:5 1:1000 –	1:1000 1:5		connatale T. mit schwerem Cerebralschaden
		1:64000 1:20 1:1000 1:5 1:4000 –	1:64000 1:20 1:4000 1:5	keine toxopl. Organschäden nachweisbar	connatale T. Blutaustausch wegen Hyperbilirubinämie unauffällige Entwicklung

Nr.	Alt. Gesch.	Geb. gew.	früh. Grav.	jetz. Grav.	Tier kon.	viszerale Symptome	ZNS-Symptome
13.	4 ♂	3/12 3250	1 Ab		+		Hydrocephalus intt., Zystenbildung, Retard. Gang spastisch ataktisch, unartikulierte Sprache starker Tremor der Hände, maskenhaftes Gesicht. Spitzfusshaltung bds. EEG-Befund encephalitisches Bild
	4	8/12					
	5	1/12					
14.	3 Tg. ♀	3750	1 Ki am 3. Tag Hirnblut. +		+	Aspirationszeichen. Hyperbilirubinämie Hepatosplenomegalie. Transaminasen ø Herzgeräusch, im Rö Herzverbreiter.	Krampfanfälle
	1	2/12				Leber 2 - 3 cm vergrössert	EEG-Befund
15.	3 J. ♀	1040	3	4 Wo. zu früh			Krampfanfälle Retardierung um 1 - 1 1/2 J. EEG-Befund
	4 J.						
	5	8/12					
16.	32 Std. ♀	3730	3 Ki 2 Ab		+	Ikterus praecox bei negativem Coombstest, Erythematoxicum neonatorum hämorrhagische Diathese, Thrombo- u. Retikulocyten ø	

Augensymptome	LP	Serologie Kind	Serologie Mutter	Bermerkungen	Diagnose
		1:1000 1:5 1:256 – 1:256 – 1:1000 1:5	1:256 –	Von Anfang an trinkfaul angeblich normale Entwicklung bis Ende des zweiten Jahres	Zeichen einer Entmarkungsencephalitis mit Hydrocephalus int. bei connat. Toxopl. lokales cerebr. Rezidiv.
zarte narbige Veränderungen bes.am li.Fundus	+	1:256 1:5 1:64 –	1:256 1:5	störungsfreie geistige und statische Entwicklung	cerebrale und viszerale connatale T. altergemääse Entwicklung bei EEG-Herdbefund.
	+	1:256 1:5 1:256 1:5 1:256 1:20 1:64 – 1:256 –			connatale T. mit Cerebralschaden
		1:4000 1:10 1:4000 1:5 1:	1:512 1:10	zu Beginn der Grav. Mutter SFT 1:4000 KBR 1:40 LA toxopl. der Mutter 4 Jahre vor Geb.des Pat. 1961 Ab mens.3 1963 Ab mens.3	connatale T. bei antitoxopl.behandelter Mutter wegen früherer LA toxopl.

Klinik der connatalen Toxoplasmose.

Die Häufigkeit der connatalen T. wird von geburtshilflicher Seite aus i.a. niederiger angegeben als von pädiatrischer. Thalhammer (109, 114) rechnet bei 6 ‰ aller Lebendgeborenen mit einer oligosymptomatischen connatalen T. und bei 0,4 ‰ aller Lebendgeborenen mit einer klassischen Symptomentrias. Kräubig (57) beobachtet bei 5 ‰ der untersuchten Schwangeren eine connatale T. Vivell und Mass (122) berichten von 1 ‰ aller Lebendgeburten mit klassischer Symptomatik. In seinem Berliner Einzugsgebiet fand Genz (24, 25) eine grössere Häufigkeit von Fällen mit connataler T. als mit connataler Lues.

Der Anteil der connatalen Fälle an unserem Untersuchungsgut betrug 20,25 % der tatsächlich erfolgten Infektionen. Bis auf 2 Fälle mit nur einer serologischen Untersuchung, von denen die eine autoptisch bestätigt wurde, waren Titerkontrollen erfolgt.

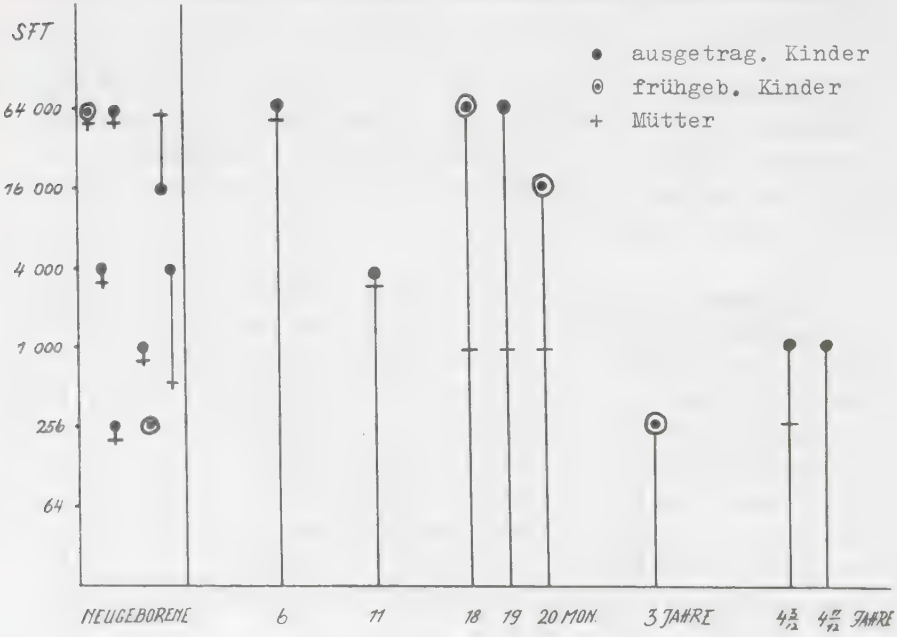
Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die 16 Fälle mit connataler T.

Wir bekamen 16 Kinder mit connataler T. im Alter von wenigen Stunden bis zu 4 - 5 Jahren zur Beobachtung (siehe Abb.3). Darunter befanden sich 4 Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2 500 g und darunter. In 3 dieser Fälle war die Geburt zudem vorzeitig erfolgt.

Die Diagnose der connatalen T. wurde auf Grund der klinisch toxoplasmoseverdächtigen Symptome und des serologischen Befundes bei den Kindern und deren Müttern gestellt. Das Persistieren von AK auch nach dem 1. Halbjahr spricht für eine connatale T. Bei Fällen im Kleinkindesalter wurde die Diagnose unter Berücksichtigung des Alters, dem Stadium der Erkrankung und der Titerverlaufbeobachtung gestellt. Die SFT-Titer blieben zum Teil bei mehreren Kontrollen noch nach 1 - 3 Jahren hoch, wie z.B. im Falle Nr.2, 3, 8, zum Teil waren sie bis dahin auch schon beträchtlich abgesunken und die KBR negativ, wie z.B. bei Nr. 1, 2 oder 15.

In der Abbildung 9 wurde eine vergleichende Untersuchung zwischen den AK-Titern (SFT) der Kinder und denen der Mütter bei der ersten serologischen Untersuchung vorgenommen. Es wurden 8 Neugeborene und 7 der Mütter untersucht. Vorwiegend kamen hohe Titer und solche mittlerer Höhe sowohl bei den Kindern als auch bei den Müttern vor. In 5 Fällen war der SFT der Kinder gleich dem der Mütter. In einem Fall war der SFT des Kindes um eine Stufe niedriger als der der Mutter und in einem Fall war der SFT des Kindes um 1 1/2 Stufen höher als der der Mutter. Die beiden Kinder mit 6 und 11 Monaten zeigten ebenfalls gleich hohe Titer wie ihre Mütter. Je grösser aber der zeitliche Abstand vom Geburtstermin wird, um so niedriger wird dann der Titer der Mütter. Der SFT der Kinder liegt zunächst noch höher, um dann im Laufe der Zeit ebenfalls abzusinken. Die von uns beobachteten frühgeborenen Kinder mit connataler T. unterschieden sich in ihrem serologischen Verhalten nicht von den ausgetragenen Kindern. Allerdings erfolgte nur in 3 der 5 Frühgeburten eine serologische Untersuchung der Mutter.

Abbildung 9: Vergleich zwischen den SFT-Titern der Mütter und denen der Kinder mit connataler Toxoplasmose.



Anamnestische Hinweise auf eine frische T.-Infektion in der Gravidität konnten in keinem der Fälle eruiert werden. Inwieweit die Angaben lediglich häufiger Kopfschmerzen und Hyperemesis toxoplasmoseverdächtig sind, bleibt offen. In zwei Fällen erfolgte ein vorzeitiger Blasensprung und einmal war eine Sectio wegen Placenta praevia notwendig.

Zwar keine frische, doch latente Infektion der Mutter mit vorausgegangener Lymphadenitis toxopl. bestand im Fall Nr. 17. Es handelte sich um das Neugeborene einer antitoxoplasmatisch behandelten Mutter, das wegen Ikterus praecox ohne tastbare Milz- und Leberschwellung mit hämorrhagischer Diathese und Erythema toxicum neonatorum eingewiesen wurde und einen SFT von 1:4000, KBR 1:10 aufwies. Einen Monat später ebenso SFT 1:4000, KBR 1:5. Die Thrombocyten- und Reticulocytenwerte lagen im Normbereich. Der Coombstest war trotz der Konstellation einer Rh-Inkompatibilität negativ. Das Refelxverhalten war unauffällig. Bei der Entlassung nach 4 Wochen machte das Kind einen altersgemäss entwickelten Eindruck und wies keinen pathologischen Organbefund auf. Als Ursache der klinischen Erscheinungen wäre eine Leberschädigung des Kindes durch die Chemoprophylaxe in der Gravidität zu erwägen. Es könnte aber, wie auch wir annehmen, eine connatale T. des Kindes bei latenter Infektion der Mutter vorliegen, zumal der Geburt dieses Kindes im Oktober 1963 2 Aborte im Jahre 1961 und 1963 vorausgingen. Die LA toxopl. der Mutter hatte 1961 stattgefunden.

Die connatale T. setzt eine intrauterine Infektion voraus, die in dem abwehrschwachen Organismus der Frucht fast immer zu einer generalisierten Erkrankung führt. Die Folgen der pränatalen Erkrankung kommen erst bei der Geburt zur Beobachtung und entsprechen in ihrem Schweregrad dem Zeitpunkt der Infektion, der Infektionsdosis und den inzwischen eingetretenen Abheilungsvorgängen. Thalhammer (109) stellt 3 bei der Geburt zu erwartende Erscheinungsformen auf, zwischen denen fliessende Übergänge bestehen:

1. Stadium der Generalisation (mit vorherrschender viszeraler Symptomatik).
2. Stadium der floriden Encephalitis.
3. Stadium des postencephalitischen Schadens.

Aufgrund umfangreicher Untersuchungen kam Thalhammer (114, 115) zu dem Ergebnis, dass sich die Häufigkeit des ersten, zweiten und dritten Stadiums wie 1:10:100 verhält, d.h. die Mehrzahl der Fälle zeigt bei der Geburt bereits das typische postencephalitische Schadensbild oder ist zunächst unauffällig, bis sich nach einer verschieden langen Latenzzeit ein oligosymptomatischer Hirnschaden manifestiert.

Wir konnten bei den von uns beobachteten Kindern mit connataler T. folgende Stadieneinteilung auf Grund der ersten Untersuchung treffen:

Tabelle 11:

1.Viszerale Verlaufsform	3 mal
2.Viszerale und zentralnervöse Symptome	4 mal
Cerebrale Verlaufsform	3 mal
3.Postencephalitischer Schaden	6 mal

Folgende Einzelsymptome kamen zur Beobachtung:

Tabelle 12:

Früh- oder Mangelgeburt	Nr. 1 3 5 8 16	5 mal
Komplikationen in der Gravidität oder bei der Geburt	Nr. 1 2 8 10 13	5 mal
Ikterus	Nr. 5 9 11 13 15 17	6 mal
Ikterus mit Blutaustauschtransfusion	Nr. 5 9 11 13	4 mal
Asphyxie, Cyanose	Nr. 9 10 13 15	4 mal
Hydrops	Nr. 1	1 mal
Hepatitis	Nr. 1	1 mal
Hepatosplenomegalie	Nr. 1 5 15	3 mal

Vergrösserte LK	Nr.	8							1 mal
Herzbeteiligung	Nr.	1	15						2 mal
Pneumonie	Nr.	1							1 mal
hypoplastisches Genitale	Nr.	8	1						2 mal
Hydrocephalus	Nr.	1	3	5	7	8	14		6 mal
Mikrocephalus	Nr.	12							1 mal
Cerebrale Krämpfe	Nr.	2	3	4	5	7	9	10	
		12	15	16					10 mal
Meningismus	Nr.	1	4						2 mal
intracerebrale Verkalkungen	Nr.	7							1 mal
Geistige und statische Retardierung	Nr.	3	4	5	7	8	10	12	
		14	16						9 mal
Cerebral spastischer Zustand	Nr.	3							1 mal
Augensymptome	Nr.	1	2	7	8	15			5 mal
EEG-Befund	Nr.	2	3	4	7	10	12	14	
		15	16						9 mal
Liquorbefund	Nr.	2	4	5	7	9	10	15	
		16							8 mal

Stadium der Generalisation.

Das Stadium der Generalisation wird nur selten beobachtet. Symptome von Seiten viszeraler Organe beherrschen zuerst das klinische Bild, während encephalitische Erscheinungen klinisch im allgemeinen noch nicht auffällig sind, obwohl eine ZNS-Beteiligung oft schon vorhanden ist, wie aus autoptischen Befunden hervorgeht. (109, 114, 115).

Kinder mit connataler T. kommen häufig als Frühgeborene zur Welt (nach Paul (79) in 60 %, Bamatter (3) in 50 %, Genz (25) in 1/3 der Fälle). Eine frühzeitige Abklärung verlangen morbushämolytikusartige Bilder mit angeborenem oder vorzeitig auftretendem Ikterus, oft als Ikterus gravis verlaufend, mit Anämie, Hepatosplenomegalie und purpurähnlichen Hautblutungen zum Teil begleitet von Erbrechen und Durchfällen. Die Hyperbilirubinämie mach u.U. eine Blutaustauschtransfusion notwenidg, ohne dass Zeichen einer Inkompatibilität vorliegen.

Oft verhalten sich die Kinder zunächst unauffällig, um nach einigen Stunden Atem- und Kreislaufstörungen mit Cyanose, Dyspnoe und Tachypnoe als Zeichen der cardiopulmonalen Beteiligung aufzuweisen. Bamatter (3) beschrieb eine sehr selten beobachtete intestinale Verlaufsform mit ulzerös-mämorrhagischer Enterocolitis bei einem Säugling. Vereinzelt wurden maculopapulöse Exantheme beobachtet (3, 25), die im Gegensatz zu denen bei erworbener T. auch Handteller und Fussohlen befallen. Paul (79) konnte bei connataler T. anscheinend seltene generalisierte LK-Schwellungen bei Frühgeborenen feststellen.

Koch, Schulze und Schwiek (51) berichten von einer symptomatischen Makroglobulinämie bei einem 3 Wochen alten Säugling mit connataler T. Olbing (75) beschrieb ein 4 Monate altes Kind mit connataler T., das eine Splenomegalie sowie erniedrigte Thrombocytenzahlen mit Blutungsneigung, sekundärer Anämie und einer Leupocytenzahl von 69 500 bot. Ganzallgemein reagieren Kinder, je jünger sie sind, um so eher mit einer leukämoiden Reaktion auf Infektionsprozesse.

Differentialdiagnostisch ist ein Morbus hämolyticus neonatorum, Gallengangsverschluss, Sepsis, generalisierte Cytomegalie (120) sowie connatale Lues und Listeriose auszuschliessen. Bei cardiopulmonalen Symptomen ist ausserdem an Aspiration, Hyalinmembramen, anoxämische Schädigung, Geburtstrauma und Unreife zu denken. Andererseits kommen die Kinder mit connataler T. häufig unter derartigen Einweisungsdiagnosen zur Aufnahme.

Paul (79) kommt zu dem Ergebnis, dass bei Frühgeborenen das Stadium der Generalisation vorherrscht, während ausgetragene Neugeborene das erste Stadium meist soweit überwuden haben, dass der cerebro-oculäre Prozess im Vordergrund steht.

Eine v i s z e r a l e Beteiligung lag bei unserem Untersuchungsgut 7 mal vor. Aspirationszeichen mit Cyanose und Asphyxie und morbus hämolytikusartige Bilder standen klinisch im Vordergrund. Eine Hyperbilirubinämie machte 4 mal eine Blutaustauschtransfusion notwendig. Dabei bestand nur in einem Fall gleichzeitig eine Rh-Inkompatibilität.

Die Kinder im Fall Nr. 11 und 13 zeigten eine zunehmende Hyperbilirubinämie, sodass eine Blutaustauschfransfusion ohne Inkompalitätszeichen notwendig war. Der Titerverlauf beider Kinder (SFT-Verlaufstiter siehe Abbildung 2) sprach für eine connatale T. Die weitere Entwicklung war bis zu 4 Monaten bzw. 2 2/12 Jahren unauffällig, wobei offen bleibt, ob dies als Erfolg der Therapie gewertet werden darf.

Neben den viszeralen Symptomen zeigten 4 Fälle auch z e n t r a l n e r v ö s e Erscheinungen. Im Fall Nr. 15 handelte es sich um ein 3 Tage altes Kind, das neben Aspirationszeichen einen starken Ikterus mit Hepatosplenomegalie und cerebrale Krampfanfälle aufwies. Eine Inkompatibilität lag nicht vor. Der Liquor war mit 15/3 Zellen und einer dreifach positiven Pandy-Reaktion nur leicht pathologisch verändert. Eine Blutaustauschtransfusion erfolgte nicht. Die serologischen Untersuchungen bei Mutter und Kind ergaben nur einen SFT von 1:256, KBR 1:5. Neben einem Herzgeräusch fand sich röntgenologisch eine Herzverbreiterung. Das Bilirubin blieb bei normalen Serumtransaminasen über längere Zeit erhöht. Eine Kontrolluntersuchung im Alter von 1 1/2 Jahren erbrachte immer noch eine um 2 - 3 cm vergrösserte Leber. Die geistige und statische Entwicklung war zwar unauffällig, doch das das EEG verdächtig für eine herdförmige Hirnschädigung. Der Augenhintergrundbefund deckte einige zarte narbige Veränderungen besonders am linken Fundus auf. Die AK-Titer waren inzwischen im SFT auf 1:64, KBR auf niedrig positive Werte abgefallen.

Stadium der floriden Encephalitis.

In diesem Stadium sind die viszeralen Symptome weitgehend verschwunden oder im Abklingen und oft nur noch als Leber-Milzschwellungen nachweisbar. Die Zeichen einer Meningoencephalomyelitis rücken immer mehr in den Vordergrund. Apathie, Trinkschwäche, unklares Erbrechen, Nichtgedeihen und Zuckungen sind oft die einzigen Symptome. Krämpfe und Opisthotonus sind Zeichen des fortgeschrittenen Prozesses. Aufgrund einer Myelitis können schlaffe Lähmungen beobachtet werden (79).

Ein Hydrocephalus tritt häufig schon in den ersten Tagen und Wochen in Erscheinung und stellt womöglich schon ein Geburtshindernis dar.

Schmidtmann (102) fand bei Sektionen von Neugeborenen mit Tentoriumrissen und intracraniellen Blutungen nie ein gesundes Gehirn, sondern bei den beobachteten Fällen lag immer eine Meningoencephalomyelitis vor, die sie in der Mehrzahl als toxoplasmogen ansprach. Geburtstraumen kommen bei connataler T. relativ häufig vor und haben ihre Ursache einmal in der Empfindlichkeit des entzündlich veränderten Gehirns und zum anderen im Vorliegen eines oft nur geringgradigen Hydrocephalus. Auch Lähmungen des Nervus facialis können auf derartige Geburtsläsionen zurückzuführen sein. Röntgenaufnahmen des Schädels und das Pneuencephalogramm zeigen oft schon einen erheblichen Hydrocephalus und schon intracerebrale Verkalkungen.

Solange der encephalitische Prozess biologisch aktiv ist, sind typische Liquorveränderungen mit starker Eiweissvermehrung, mässiger Pleocytose und Xanthochromie nachweisbar. Die starke Eiweisserhöhung lässt differentialdiagnostisch an eine Meningitis tuberculosa denken. Oft stellen leicht pathologische Liquor- oder EEG-Veränderungen bei einer asymptomatisch verlaufenden Encephalitis die einzig fassbaren pathologischen Befunde dar.

Ophthalmoskopisch zeigt sich in manchen Fällen eine Retinochorioiditis centralis, oder eine Uveitis anterior.

Oben wurde schon auf eine encephalitische Beteiligung neben viszeralen Symptomen hingewiesen. Im Fall Nr1 traten die cerebralen Symptome immer mehr in den Vordergrund. Die nach vorzeitigem Blasensprung 8 Wochen zu früh geborene und 2 150 g schwere Frühgeburt machte zunächst einen lebensfrischen Eindruck. Ein leichter Ikterus neonatorum blasste am 9. Tag ab. Vom 5. Tag an musste das Kind voll sondiert werden und verhielt sich auffallend ruhig. Nach Abklingen der Ödeme fiel ein beidseitiger Mikrophthalmus, sowie eine Zunahme des Schädelumfanges auf. Bei der Lumbalpunktion fanden sich 640/3 Zellen, eine dreifach positive Pandyreaktion, eine Xanthochromie und ein erhöhter Liquordruck.

Das Kind verstarb am 21. Tag infolge Herz- und Atemstillstandes. Die Obduktion ergab eine granulomatöse Meningoencephalitis bei hochgradigem Hydrocephalus und eine Leptomeningitis. Beidseits bestand ein Mikrophthalmus und eine Chorioretinitis. Auch die viszeralen Organe wiesen toxoplasmogene Veränderungen auf, wie eine granulomatöse Hepatitis und interstitielle Pneumonie. Zudem bestanden beidseitige Bauchhoden. Der SFT des Kindes betrug 1:64 000, KBR 1:80, bei der Mutter SFT 1:64 000, KBR 1:20.

Meist bestehen fliessende Übergänge zum dritten Stadium der Schadensbilder, die sich in Abhängigkeit von ihrer Schwere verschieden lange Zeit nach der Geburt manifestieren. Der Prozess ist dann biologisch weitgehend inaktiv, der Liquorbefund deshalb normalisiert oder zeigt nur eine leichte Eiweisserhöhung.

Stadium des postencephalitischen Schadens.

Als klassische Form der connatalen T. gelten Fälle mit der Trias Hydrocephalus, intracerebrale Verkalkungen und Chorioretinitis. Thalhammer (113) konnte dieses typische Bild nur bei 15 % der Kinder mit connataler T. beobachten. Die Kardinalsymptome fehlen um so eher, je leichter die Erkrankung verlief. Sie können aber auch bei schwersten letalen Fällen nur unvollständig vertreten sein.

Krampfanfälle, Spastizität, starke mentale und psychomotorische Retardierung bis zur Debilität und Imbezillität und ein rasch progredienter Hydrocephalus werden am häufigsten beobachtet. Als relativ charakteristisches Zeichen der connatalen T. gilt das sog. Pseudokolobum der Macula, das einem aderhautatrophischen rosettenartig pigmentierten Narbenzustand entspricht und bei Geburt im allgemeinen noch nicht ausgebildet ist. Nach Straub (107) kommt dieses Bild bei connataler T. in 75 % vor. Da sich der Befund meist erst nach längerer Zeit postnatal entwickelt, suchen diese Patienten den Ophthalmologen auf und entgehen der pädiatrischen Diagnostik.

Nach Remky (92) ist auch der S e h n e r v in 20 - 40 % betroffen, zum Teil auf Grund der spezifischen Entzündung, zum Teil auch sekundär durch einen progredienten Hydrocephalus. Hintere Synechien, sekundärer Katarakt, persistierende Puppilarmembran und Anridie stellen toxopl. Folgezustände am Auge dar. Enophthalmus und Mikrophthalmus sind zeichen einer toxopl. Phthisis bulbi. Augenmuskellähmungen, Strabismus, Nystagmus und ein digitooculäres Syndrom bei sehschwachen Kindern veranlassen oft eine ophthalmologische Untersuchung. In rund 1/3 der Fälle sind im späteren Leben Rezidive zu erwarten (Francois 92). Grössere Zeitintervalle können zwischen dem Befall des einen und dem des anderen Auges liegen. Eine I n n e n o h r t a u b h e i t ist nur selten Folge einer connatalen T. (Keleman zit.(115) nach Thalhammer).

Intracerebrale Verkalkungen allein stellen kein für die Diagnose einer connatalen T. ausreichendes Symptom dar, wie Schoeps (109) meinte. Sie treten oft erst nach längerer Verlaufsbeobachtung auf und finden sich (25) häufig als disseminierte oder haufenförmig angeordnete Herde periventriculär oder linienförmig entsprechend dem Plexus chorioideus, oder entsprechend den Konturen von Hirnstammganglien. Nach Thalhammer (109) werden intracerebrale Verkalkungen und EEG-Herdbefunde häufig in der parietooccipitalen Region angetroffen. Das EEG liefert kein für T. charakteristisches Wellenbild. Es können sich Bilder von diffuser Hirnschädigung mit und ohne Herdbetonung finden, sofern sich eine Epilepsie manifestiert, auch typische Spikes und waves.

Im Fall Nr. 7 handelte es sich um ein 4 11/12 jähriges Mädchen, das mit einem Gewicht von 3 000 g geboren wurde. In der Schwangerschaftsanamnese gab die Mutter 2 Fehlgeburten an. Die körperliche und statische Entwicklung des Kindes sei anfangs normal gewesen. Mit 4 Jahren trat erstmals ein Anfall von Bewusstlosigkeit mit Speichelfluss auf, der sich 3/4 Jahre später wiederholte. Das Kind kam jetzt wegen Erbrechen und Bauchschmerzen in einem reduzierten Allgemeinzustand zur stationären Aufnahme. Bei der Untersuchung fand sich eine Rachenrötung und ein exsikkotischer Zustand. Das Sensorium war stark benommen, die Sprache

verwaschen, ein Meningismus war nicht vorhanden. Der Liquor war unauffällig. Der SFT 1:1000, KBR 1:10. Die Röntgenaufnahme des Schädels deckte ausgedehnte zentrale Kalkherde auf, und die Angiographie zeigte einen deutlichen Hydrocephalus internus. Das EEG sprach für eine herdförmige Hirnschädigung in der parietalen Region. Bei der Augenhintergrunduntersuchung wurde eine rechtsseitige Chorioretinitis mit Papillenschwellung festgestellt. Links bestand ein Mikrophthalmus und Strabismus convergens.

Bei diesem Kind handelte es sich also um eine connatale T. mit den typischen Kardinalsymptomen. SFT der Mutter 1:256, KBR negativ. Ein T i e r k o n t a k t während der Gravidität war nicht ausgeschlossen. Während des klinischen Aufenthalts des Kindes bestand zunächst starkes Erbrechen. Häufig traten kurzdauernde Bewusslosigkeitszustände auf. In der 9.Woche des stationären Aufenthaltes kam es zu einem tonisch-klonischen Krampfanfall. Das Kind war anschliessend ataktisch und machte einen wesensveränderten Eindruck. Die Lumbalpunktion wies nur eine mässige Eiweisserhöhung auf, sodass wir an einen erneuten Encephaloseschub bzw. an ein cerebrales Rezidiv der toxoplasmatischen Encephalopathie dachten.

Während im soeben geschilderten Fall Nr. 7 die klassische Symptomentrias voll vorhanden war, stand bei dem 6 Monate alten Kind (Fall Nr. 2) der toxoplasmotische Residualzustand des Auges im Vordergrund. Ausser einer gewissen Hyperemesis war der Graviditätsverlauf unauffällig, und das Geburtsgewicht betrug 3 000 g. Erst mit 3 Monaten bemerkten die Eltern, dass das Kind nicht fixieren konnte und es in seiner statischen Entwicklung zurückblieb. Bei der Aufnahmeuntersuchung fiel ein etwas grosser Hirnschädel mit leicht vorgewölbter Stirn auf, dazu ein beidseitiger Mikrophthalmus. Der SFT fiel bei wiederholten Kontrolluntersuchungen immer 1:64 000, KBR 1:20 und höher aus. Der SFT der Mutter betrug 1:64000, KBR 1:40. Die genaue ophthalmologische Untersuchung ergab keine Lichtfixation und keine Pupillenreaktion. Hinter der Linse waren dicke Trübungen vorhanden. Zudem fand sich eine persistierende Pupillarmembrane. Der Befund sprach also für eine pränatale

Uveitis. Ein Hydrocephalus internus konnte durch das Echoencephalogramm nicht bestätigt werden. Intracerebrale Verkalkungen waren röntgenologisch nicht nachweisbar. Allerdings fand sich im EEG ein hochepileptogener Focus, und die Lumbalpunktion fiel leicht pathologisch aus. Soweit bei diesem Alter zu beurteilen war, lag keine geistige Schädigung vor. Eine gewisse Retardierung konnte durch die Blindheit ausreichend erklärt werden. Das Gehör schien normal zu sein. Bei einer Kontrolluntersuchung mit 1 1/2 Jahren fand sich nach wie vor ein pathologischer EEG-Befund. Ausserdem traten aber BNS-Krämpfe in Erscheinung. SFT immer noch 1:64000, KBR 1:40. Weder der klinische noch der serologische Befund zeigten nach weiteren 3 Monaten irgendwelche Veränderungen, sodass ein inaktiver toxoplasmotischer Restzustand mit nochhohen Ak-Werten angenommen werden musste.

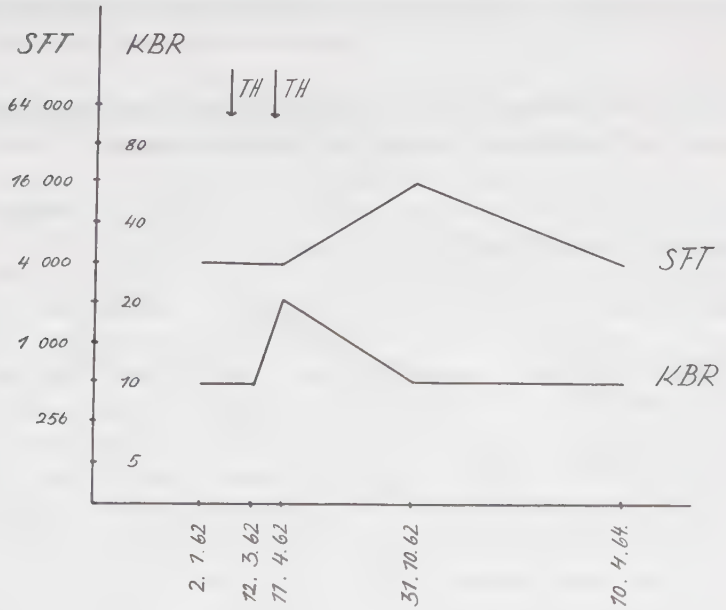
Dem Ausfall der Seroreaktion kommt grosse d i f f e r e n t i a l d i a g n o s t i s c h e Bedeutung zu bei der Abgrenzung des Sabin-Feldman-Syndroms mit Hydrocephalus und Choreoretinitis ohne intracerebrale Verkalkungen. Die pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen nicht denen der T. und SFT und KBR sind negativ. Intracerebrale Verkalkungen kommen auch bei der Cytomegalie &120), Listeriose und bei geburtstraumatischen Blutungen vor. Allerdings bilden letztere meist umfangreiche und kompakte Verkalkungen. Bei retrolentaler Schwartenbildung steht oft eine retrolentale Fibroplasie zur Diskussion.

Oligosymptomatische connatale Toxoplasmose.

Beim Vorliegen von Kardinalsymptomen mit typischem serologischem Befund, wird fast ammer an connatale T. gedacht. Serologische Befunde der Mutter und womöglich anamnestische Hinweise sind weitere Beweisstützen. Thalhammer (108, 112) konnte auf Grund statistischer Untersuchungen den Beweis erbringen, dass es neben diesen klinisch und serologisch eindeutig abklärbaren Fällen eine oligosymptomatische connatale T. ohne die typischen Hauptsymptome gibt und die h ä u f i g s t e Erscheinungsform der connatalen T. repräsentiert.

Im Fall Nr. 4 konnten wir den Krankheitsablauf über längere Zeit verfolgen. Im Alter von 11 Monaten wurde eine symptomatische E p i l e p s i e bei herdförmiger Hirnschädigung im EEG festgestellt. Der Liquor war nur leicht pathologisch verändert. SFT des Kindes 1:4000, KBR 1:10, SFT der Mutter 1:4000 KBR 1:5. Erst mit 4 6/12 Jahren erschien die g e i s t i g e E n t w i c k l u n g nicht mehr altersgemäss. Erneut traten gehäufte Krampfanfälle auf, das Verhalten war unruhig und aggresiv, die Sprache verwaschen (siehe Titerverlaufskurve). Sowohl die Röntgenaufnahme des Schädels als auch der Augenhintergrundsbefund waren unauffällig, sodass wir den Zustand als Folge einer oligosymptomatischen T.-Encephalitis ansahen.

Abbildung 10. Titerverlaufskurve zu Fall Nr. 4



Bei dem 1 7/12 jährigen m i k r o c e p h a l e n Jungen im Fall Nr. 12 lag ein schwerer Cerebralschaden mit geistig-statischer R e t a r d i e r u n g und Krampfanfällen vor. Der Augenhintergrundsbefund war unauffällig. SFT des Kindes 1:64000 KBR 1:5, bei der Mutter SFT 1:1000, KBR 1:5. Bei der Kontrolluntersuchung mit 2 3/12 Jahren war der Zustand nur wenig verändert, lediglich der SFT war auf 1:1000 abgesunken und die KBR negativ.

Diese oligosymptomatische Form ist unter angeborenen Hirnschäden unbekannter Atiologie zu suchen. Sie bieten meist nur noch niedrig positive AK-Werte, und erlauben k e i n e differentialdiagnostische Abklärung zwischen connataler und frühkindlich erworbener T.

Jüngere Kinder mit oligosymptomatisch connataler T. zeigen dabei höhere Titer als ältere. Nach Paul (78) besteht im Säuglings- und Kleinkindesalter ein ätiologischer Zusammenhang zwischen festgestellter T.-Infektion und postencephalitischem Krankheitsbild.

Tabelle 9 veranschaulicht die toxoplasmotischen Folgezustände und deren Häufigkeit bei unserem Beobachtungsgut.

Tabelle 13:

zerebrale Krampfanfälle	Nr.	4	5	7	9	1o	12		6 mal
geistige und statische Retardierung	Nr.	3 14	4 15	5 16	7	8	10	12	10 mal
Hydrocephalus	Nr.	1	2	3	5	7	8	14	7 mal
Mikrocephalus	Nr.	12							1 mal
Augenbefunde	Nr.	1	2	7	8				4 mal
intracerebrale Verkalkungen	Nr.	7							1 mal
cerebral spastischer Zustand	Nr.	3							1 mal
EEG-Befund ohne mentale Retardierung und ohne Krampfanfälle	Nr.	2	15						2 mal

Wir konnten bei 10 Kindern mit connataler T. das Vorhandensein oder die Entwicklung eines postencephalitischen Schadens beobachten. Nur in einem Fall (Nr. 7) lag die klassische Symptomentrias vor. Geistige und statische Retardierung kamen am häufigsten vor, daneben Hydrocephalus, cerebrale Krampfanfälle und Residualzustände am Auge.

Gegenüber gesunden Gleichaltrigen fand Thalhammer (108) bei angeboren hirngeschädigten Kindern eine um 17 % höhere Durchseuchung, Vivell und Mass, eine solche um 20 %, Bei Paul (79) betrug die Differenz 15,9 % und bei Elias und Porsche (18,19) sogar 30 %, allerdings bei einer auffallend niedrigen Durchseuchungskurve der Gleichaltrigen.

Das Zeitintervall bis zur Manifestation von angeborenen und frühkindlich erworbenen Hirnschäden, gleich welcher Genese, lässt ganz allgemein Rückschlüsse auf deren Schwere zu. Es gibt also Fälle mit connataler T. unter klinisch noch gesunden Kindern, bei denen mit der Manifestation einer toxopl. Schadensbildes gerechnet werden muss.

Gewisse Schwierigkeiten hinsichtlich der Diagnose einer connatalen T. bieten sich im Fall Nr. 3. Der jetzt 1 1/2 Jahre alte Junge wurde nach einem tonisch-klonischen Krampfanfall bei fieberhaftem Infekt eingeliefert. Das Kind machte bei der Aufnahme einen schwerstcerebralgeschädigten Eindruck beim Vorliegen eines cerebral spastischen Zustandes und eines ausgedehnten Hydrocephalus internus mit EEG-Herdbefund. SFT 1:64000, KBR 1:40. SFT der Mutter 1:1000, KBR 1:10. Im Hause wurde ein Hund gehalten. Hydrocephale Symptome waren schon kurz nach der Geburt festgestellt worden, als das 2 100 g schwere und 4 Wochen zu früh geborene Kind unter asphyktischen Anzeichen und in stark reduziertem Allgemeinzustand in eine Kinderklinik eingeliefert wurde. Damals ergab die serologische Reaktion bei Mutter und Kind: SFT 1:1000, KBR 4 fach positiv. Beim Kind fielen allerdings SFT und KBR nach einer 2-wöchigen Achromycinbehandlung wieder negativ aus. Obwohl die AK-Titer des inzwischen 1 1/2 jährigen Kindes einer floriden Infektion entsprechen könnten, möchten wir doch aus dem klinischen Befund

und den konstant hohen Titerwerten eine connatale T. annehmen, wobei die diaplacentar übertragenen AK nach der Geburt bis zur Seronegativität abfielen, während die aktive AK-Produktion erst allmählich in Gang kam. Dies kommt nach Paul (79) insbesondere bei Frühgeburten vor.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein vorliegendes Schadensbild mit niedrig-positiven AK-Titern (bzw. positivem IDT) auf eine connatale T. zurückgeht, beträgt nach Thalhammer (109, 113, 115, 114) 100 minus der lokalen Durchseuchung Gleichaltriger. Diese Vorgehen hat aber praktisch nur Bedeutung im Kindesalter, bzw. bis zu einer Durchseuchung von 20 %, da nur dann die ätiologische Diagnose eine Wahrscheinlichkeit von 80 % erreicht.

Bohn und Koch (5) sowie Thalhammer (109, 114, 115) weisen auf die Bedeutung der connatalen T. auch für endokrine Störungen im späteren Leben hin, wie dies auch bei anderen postencephalitischen Zuständen beobachtet wird. Auch können primär toxoplasmotische Schäden an endokrinen Drüsen ursächlich sein. Auch eine sekundäre Schädigung der Hypophyse durch einen Hydrocephalus ist in Betracht zu ziehen. Neben dem oben beschriebenen Fall Nr. 1 fiel auch bei dem geistig und statisch stark retardierten Kind im Fall Nr. 8 ein hypoplastisches Genitale auf.

Im 3. Stadium des T.-Verlaufs wäre also sowohl mit einer klassischen Trias oder deren Teilsymptomen, sowie mit oligosymptomatischen Hirnschadensbildern und auch mit endokrinen Störungen zu rechnen.

Bei den 66 von Genz (26) beobachteten Kindern mit connataler T. konnte die Verlaufsbeobachtung nur in 1/6 der Fälle keine bleibenden Schäden aufdecken. Wir konnten das Schicksal der von uns beobachteten Kinder mit connataler T. in 14 Fällen verfolgen. Wie oben bereits ausgeführt entwickelte sich in der M e h r z a h l der Fälle ein postencephalitisches Schadensbild.

Tabelle 14: Schicksal der Kinder mit connataler Toxoplasmose.

Entwicklung von Schadensbildern	in 10 Fällen	62,5 %
oligosymptomatische Schadensbilder	in 9 Fällen	
klassische Trias	in 1 Fall	
bis jetzt unauffällige Entwicklung	in 3 Fällen	25 %
letaler Ausgang	in 2 Fällen	12,5 %

Connatale Toxoplasmose als organdisponierender Vorschaden.

ZNS-Erkrankungen treten besonders leicht bei präexistenten Hirnschäden auf. (Paul (78, 79) und Thalhammer (109, 111) fanden bei hirngesunden Kindern zwischen 0 und 3 Jahren keine positiven AK-Titer. Die Seropositivität bei Kindern bis zu 3 Jahren mit Meningitis tuberculosa und cerebralen Komplikationen bei Masern, Varizellen, bei der Vaccination u.a. rührt nach ihnenvon einer oligosymptomatischen connatalen T. her. Eine unbemerkt überstandene T.-Encephalitis kann als Prädispositionsfaktor für sekundäre ZNS-Erkrankungen bekannter Ätiologie wirken noch bevor sich ein toxopl. Hirnschaden manifestiert hat. Eine bisher klinisch latent verlaufene connatale T. wirft deshalb ein Problem bei der Frage der I m p f u n g dieser Kinder auf. Genz (25) empfielt alle Kinder mit connataler T. von der Pockenimpfung zurückzustellen.

Diaplacentar übertragene Antikörper.

Die bunte Symptomatologie und die schlechten prognostischen Aussichten der connatalen T. veranlassten uns, bei allen unklaren Erkrankungen von Neugeborenen und jungen Säuglingen an T. zu denken. Allerdings ist, wie oben auf Seite 11 erwähnt, bei der Beurteilung positiver serologischer Befunde eine gewisse Vorsicht am Platze. In dieser Altersgruppe kommt der serologischen Verlaufsbeobachtung ganz besondere diagnostische Bedeutung zu, da nur die Titerbewegung im ersten Halbjahr über das Vorliegen von diaplacentaren AK und einer aktiven AK-Produktion entscheiden kann. In unserem Beobachtungsgut war bei 25 Neugeborenen und Säuglingen im ersten Halbjahr eine diaplacentare AK-Übertragung anzunehmen.

Die serologischen Untersuchungen werden wegen folgenden klinisch verdächtigen Symptomen angestellt:

Tabelle 15:

Morbushämolyticusartige Krankheitsbilder		in 15 Fällen
Morbus hämolyticus mit Inkompatibilitätszeichen	10 mal	
Hyperbilirubinämie ohne Austausch	2 mal	
mit Austausch	3 mal	
Früh- oder Mangelgeburt		in 8 Fällen
Unklare Leber-Milz-Vergrösserung		in 1 Fall
körperliche und statische Retardierung		in 1 Fall
Stridor cerebraler Ursache		in 1 Fall
Gedeihstörung		in 1 Fall
Verdacht auf Cerebralblutung		in 1 Fall
Unklares Infektbild		in 1 Fall

Tabelle 16 gibt einen Überblick über das Beobachtungsgut der Kinder mit lediglich diaplacentar übertragenen AK.

In Abbildung 11 wird ein Vergleich zwischen den SFT-Titern von 21 serologisch untersuchten Müttern und denen ihrer Kinder mit diaplacentar übertragenen AK vorgenommen.

T A B E L L E 1 6

gibt eine Übersicht über beobachtete Kinder mit lediglich diaplacentarer AK-Übertragung.

Nr.	Alter Geschl.	Geb. Gewicht	frühere Gravid.	jetzige Gravid.	Tierkont.
1.	2 Tage ♀	2 550	1	Übelkeit Erbrechen	
2.	3 Tage ♀	3 450	1 Ki 2 Ab	Vorzeitiger Blasensprung Zangengeb.	
3.	1 Std. ♀	2420		Steisslage	
4.	Std. ♂	2750		6 Wochen zu früh	+
5. a	1 1/4 Std. ♀	2600	1 Blut-aus-tausch	3 Wochen zu fürh	+
b	1 1/2 Std. ♀	2500			
6.	4 3/4 Std. ♂	3210	1 Ab	Nierenent-zündung	
7.	1 Std. ♀	2200	1 KI 3 Ab mens.6		
8.	1 1/4 Std. ♂	3000		10 Tg.zu früh	
9.	12 Std. ♂	3500		Erbrechen 4 Wo.zu früh	

Serologie Kind	Serologie Mutter	Bemerkungen	Diagnose
1:1000 ? 1:1000 –	1:1000 1:5	Ikterus am 2.Tag. Geringe Lebervergr.	m.hämolytikus neonatorum Ikterus praecox AO-Inkompatibilität Blutaustausch
1:1000 ?	1:1000 1:5	keine Inkompatibilitätszeichen Tetracyclin – Th.	Blutaustausch wegen Hyperbilirubinämie, bei Entlassung altersgemässe Entwicklung
1:16000 1:? 1:4000 –	1:64000 1:5	reduzierter AZ, Fruchtwasser Aspiration, Ikterus gravis Sicherheits-Th.	Mangelgeburt AO-Inkompatibilität Blutaustausch
1:1000 1:5	1:1000 1:5	Sicherheits-Th.	Frühgeburt
1:256 – 1:256 –	1:4000 1:10	Coombstest neg. Sicherheits-Th.	Zwillingsfrühgeburt ♀ Krampfanfälle ♀2 EEG-Befund Spitz-Klumpfuss
1:256 1:5 1:64 –	1:512 1:5	Verdacht auf Cerebralblutung Sicherheits-Th.	Blutaustausch wegen Hyperbilirubinämie
1:1000 1:5	1:64000 1:10	Anfängliche Aufzuchtschwierigkeiten. Besseres Gedeihen ab 6.Woche Sicherheits-Th.	Frühgeburt
1:1000 1:10	1:1000 1:1:10	Nach 9 Tagen beginnende Anämie Sicherheits-Th.	Verstärkter Ikterus neonatorum bei ? Diabetes der Mutter
1:1000 –	1:1000 1:5	Sicherheits-Th.	AO-Inkompatib. 2 x Blutaustausch, erhöhte Muskeltonus, ? cerebr. Schaden.

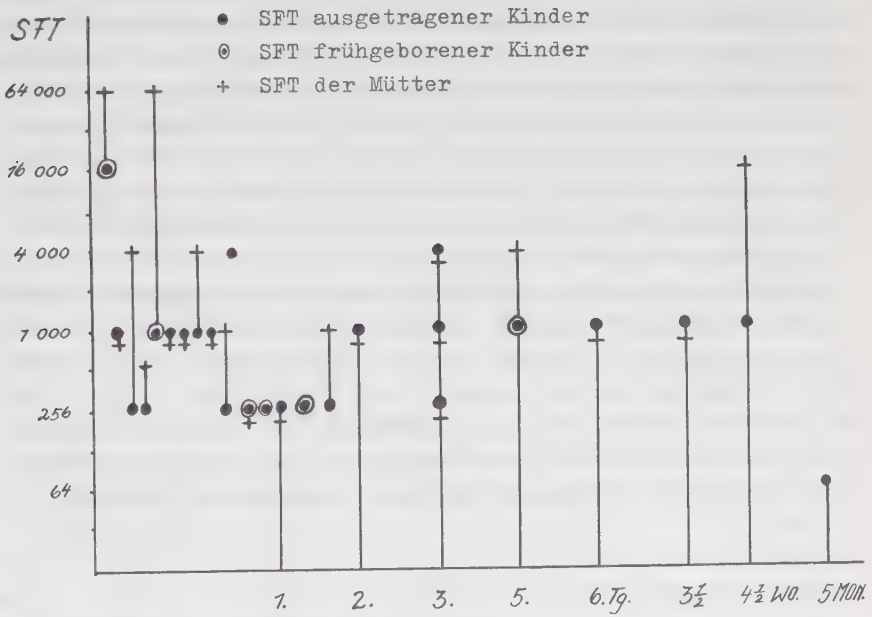
Nr.	Alter Geschl.	Geb. gewicht	frühere Gravid.	jetzige Gravid.	Tierkont.
10.	1 Tag ♂ 6/12 Mon. 1 2/12 J.	3500	1		
11.	3 Std. ♀	3400	1	Vakuumextra. 1 Woche zu früh	
12.	1 Std. ♂	3000	2	Sectio caesarea	
13.	3 Tage ♀	3 700	2	10 Tage zu spät	
14.	5 Tage ♂	2450		6 Wochen zu früh	
15.	4 1/2 Wochen	3800	2 Ki 3 Ab mens.2		+
16.	1 1/2 Tg. ♀	3750	1		+
17.	11 1/2 Std. ♀	2700		2 Wochen zu früh	
18.	3 Std. ♂	3900	1		

Serologie Kind	Serologie Mutter	Bemerkungen	Diagnose
1:256 1:5 1:64 - 1:4 - - -	1:256 1:10 1:256 1:10	Sicherheits-Thm.	hämolyticus neonatorum 2 x Blutaustausch wegen Rh-Inkompatib.
1:1000 1:10	1:4000 - 1:4000 1:5	Sicherheits-Th.m. mässiges Gedeihen ? EKG-Befund. nach 2 Mon.Exanthem ? therapiebedingt	hämolyticus neonatorum Rh-Inkompatib. 2 x Blutaustausch
1:1000 -	1:1000 1:10	Fruchtwasser- Aspiration Ikterus,schlecht. AZ,? Cerebralbl. Sicherheits-Th.	m.hämolyticus neonatorum AO-Inkompatib. Blutaustausch
1:4000 -	1:4000 1:5	Ikterus gravis Aspirations- zeichen Sicherheits-Th.	m.hämolyticus neonatorum BO-Inkompatib. Blutaustausch
1:1000 1:10	1:4000 1:40	Asphyxie nachGeb. Sicherheits-Th.	m.hämolyticus neonatorum AO-Inkompatib. 2 x Blutaustausch
1:1000 -	1:64000 1:20	LP (+) toxischer Eindruck Sicherheits-Th.	Rhinitis,Bronchopneumonie Dyspepsie mit Intoxikation fragl.Nierenmissbildung
1:256 1:5 1:256 -	1:1000 1:5	Am 19.Tg.Krämpfe geistige u.körperl. Entwickl.erscheint altersgemäss. Sicherheits-Th.	m.hämolyticus neonatorum AO-Inkompatib. beids.sog.Hüftluxation
1:256 -	1:1000 1:10	Verst.Ikterus ab 3.Tag,keine Inkompatib., Cyanose, Sicherheits-Th.	Mangelgeburt Verdacht auf Herzfehler
1:4000 1:10	?	petechiale Haut- blutungen,fragl. + posit.Coombstest Bilirubin 3,8 mg% hochgr.Neugeborr Anämie, Sicherheits-Th.	Verdacht auf RH-Inkompatib. Blutaustausch

Nr.	Alter Geschl.	Geb. gew.	frühere Gravid.	jetzige Gravid.	Tierkont.
19.	12 1/2 Std. ♀	2420	1 Ab 1 Totgeb. 1 Zw.Geb.	4 Wo zu früh	
20.	1 Tag ♀	2140	1 Ki Hydrocephh. 2.Ki gesund 3.Ab 4.Pneum.+ 5.Ab.mens4		
21.	5 Mon. ♂	?			
22.	6 Tage ♀ 11 Mon.	?			
23.	3 Tage ♂	2900	1		
24.	13 Std. ♂	2200	1		
25.	31/2 Wo ♀ 7 Mon.	3100	2	10 Tage zu spät	

Serologie Kind	Serologie Mutter	Bemerkungen	Diagnose
1:256 1:5	1:256 1:5	Ausgedehntes Erythem, Leber- u. Milzvergrösser. Unreifezeichen in 4. Woche Zunahme des Kopfumfanges LP Ø . Bei Entl. altergem. Eindruck Sicherheits-Th.	Frühgeburt eitrige Conjunctivitis eitrige Rhinitis
1:256 1:5	?	Unreifezeichen Sicherheits-Th.	Frühgeburt körperl. u. geistige Entwicklung erscheint alters-gemäss.
1:64 1:5 - -	?	körperliche u. statische Entwickl. erscheint retard. Schädelkurve erhöht spasmophile Krampf-anfälle, Sicher-heits-Th.	Rachitis, Otitis media Broncho-Pneumonie
1:1000 1:10 1:256 -	1:1000 -	Ikterus gravis Leber 1 1/2 Querf. unter Rippenbogen Sicherheits-Th. körperliche und geistige Entwicklung erscheint altersgem.	Hyperbilirubinämie Blutaustausch
1:256 1:5 1:64 -	1:256 -	Sicherheitsther. Inspiratorischer Stridor	Verdacht auf cerebrale Schädigung Bronchopneumonie
1:256 -	?	Trinkschwäche bis 4. Woche.	Mangelgeburt, Anämie Interkurrenter Harnwegs-Infekt.
1:1000 - 1:64 - 1:64 - 1:4 =	1:1000 1:5 1:256 -	Anfänglicher Verdacht auf cerebrale Retar-dierung bei gut. Fortschritt nicht haltbar.	Dyspepsie, sog. cong. Hüftluxation

Abbildung 11: Vergleich zwischen den SFT-Titern der Mütter und denen der Kinder mit diaplacentarer AK-Übertragung.



Vorwiegend lagen Titer mittlerer Höhe und niedrige Titerwerte bei den K i n d e r n vor. In 21 Fällen wurde eine serologische Untersuchung der Mutter durchgeführt, dabei fällt auf, dass die M ü t t e r einen grösseren Anteil an den höheren und hohen Titerstufen stellen, als ihre Kinder.

Die AK-Titer der Kinder waren n i e h ö h e r als die der Mütter. In 9 Fällen war der SFT der Mütter hoher als der der Kinder. In 12 Fällen entsprach der Titerwert der Kinder dem der Mütter. Je grösser der zeitliche Abstand vom Geburtstermin ist, umso niedriger werden die Titerwerte der Mütter und auch der Kinder mit Ausnahme des Falles Nr. 15, bei dem die Mutter noch einen sehr hohen Titer aufweist.

Die Diagnose der diaplacentaren AK-Übertragung wurde in 9 Fällen anhand wiederholter Tinterkontrollen gestellt. Bei zwei Kindern mit gleichbleibend niedrigen Titerwerten bei 2 Untersuchungen im Abstand von nur 2 - 3 Wochen, konnte das klinische Bild mit einem Morbus hämolytikus neonatorum ausreichend erklärt werden. 3 Fälle wiesen eine deutlich fallende Tendenz der serologischen Reaktionen auf. In 4 Fällen kam es zu einem negativen Ausfall des SFT und der KBR, wobei die KBR vor dem SFT negativ wurde.

Leider erfolgte bei 16 Kindern nur eine einmalige serologische Untersuchung. Wir hielten in diesen Fällen die Diagnose der diaplacentaren AK-Übertragung für berechtigt, da die klinische Symptomatologie durch eine andere ätiologisch bekannte Krankheit wahrscheinlicher erschien. Gerade in diesen nur einmal untersuchten Fällen ist aber die Differentialdiagnose der connatalen T. nicht ausser Acht zu lassen. Der Verdacht auf eine connatale T. besteht insbesondere bei den Fällen, bei denen die Mütter hohe für eine rezente Infektion sprechende Titerwerte aufweisen und deren Kinder klinisch toxoplasmoseverdächtige Symptome bieten.

In zwei Fällen wurde bei den Müttern ein SFT von 1:64000 registriert. Im Fall Nr. 7 bereitete die Frühgeburt erhebliche Aufzuchtschwierigkeiten. Der SFT des Kindes betrug 1:1000 und die KBR 1:10. Im Fall Nr. 15 handelte es sich um einen 4 1/2 Wochen alten Säugling, bei dem ein unklares Infektbild mit Rhinitis, Bronchopneumonie und eine Dyspepsie mit Intoxikationserscheinungen bei akutem Abdomen vorlag. Der Liquor war mit 19/3 Zellen und einer opaleszierenden Pandy-Reaktion nur leicht pathologisch verändert. SFT des Kindes 1:1000, KBR negativ, SFT der Mutter 1:64000, KBR 1:20. Tierkontakt wurde bejaht.

Unter den Fällen mit SFT-Werten mittlerer Höhe fanden sich 5 Kinder mit Morbus hämolytikus neonatorum. Die restlichen 4 Fälle boten die Kriterien der Früh- oder Mangelgeburt, eine Hyperbilirubinämie, unklare Leber-Milz-Vergrösserung, Trinkschwäche, Anämie, cerebralen Stridor, sowie Krämpfe und EEG-Befunde.

Ein SFT von 1:256 fand sich bei 5 Kindern (Nr. 5, 17,19, 20, 24). Diese Titerwerte liegen damit niedriger als wie sie bei tatsächlich erfolgter Infektion der Kinder gewöhnlich vorkommen und lassen zudem auf eine latente Infektion der Mutter schliessen. Bei 4 dieser Kinder bestand aber eine Frühl oder Mangelgeburt, sodass möglicherweise die AK-Titer einer connatalen T. durch eine Hypogammaglobulinämie beeinflusst sein könnten. Die Untersuchung der Mutter fehlte allerdings in 2 dieser Fälle. In einem Fall (Nr. 19) lieferte auch der SFT der Mutter einen Wert von 1:256 (KBR 1:5). Bei der Zwillingsfrühgeburt im Fall Nr. 5 hatte die Mutter einen SFT von 1:4000, KBR 1:10 und im Fall Nr. 17 einen SFT von 1:1000, KBR 1:10. Da Titerkontrolluntersuchungen fehlen, muss die Frage offen bleiben, ob es sich hier um eine diaplacentare AK-Übertragung oder um eine connatale T. handelt.

Die Problematik klinisch verdächtiger Symptome bei diesen seropositiven Kindern im 1. Lebenshalbjahr verdeutlicht wiederum die Notwendigkeit von Titerverlaufskontrollen, da nur so eine endgültige ätiologische Klärung erfolgen kann.

Pathogenese der connatalen Toxoplasmose.

Voraussetzung für eine connatale T. des Kindes ist die T.-Infektion der Mutter in der Gravidität. Thalhammer (114) vermutet bei Primoinfektionen in der Gravidität ein Infektionsrisiko für das Kind von 80 %, Kräubig (58) ein solches von ca. 50 %. Bisher vertraten die meisten Autoren die Ansicht von Sabin und Mitarb. (97), dass die Geburt eines Kindes mit connataler T. bei einer Frau nur einmal erfolgen kann und zwar nur bei Erstinfektion der Mutter in der zweiten Hälfte der Gravidität. Thalhammer ist wie Wolf und Cowen (zit. nach 30) der Ansicht, dass die Erregerübertragung über einen placentaren Destruktionsherd stattfindet. Nur so sei die von Thalhammer (109) und Bamatter (3) beobachtete Infektion nur eines von Zwillingskindern zu erklären.

Auch wir bekamen zwei Zwillingsmädchen (Fall Nr. 7) im Alter von 1 8/12 Jahren wegen schlechten Gedeihens wiederholt zur Beobachtung. Die geistige Entwicklung schien nur vorübergehend etwas zurück zu sein. Die Durchuntersuchung ergab jedoch keinen pathologischen Befund, und nur bei dem ersten körperlich zarteren Kind fiel ein SFT von 1:4000, KBR 1:10 auf, 4 Wochen später SFT 1:1000, KBR 1:10. Es ist anzunehmen, dass die T.-Infektion für den körperlichen Entwicklungsrückstand nicht verantwortlich sondern nur als Zufallsbefund zu werten ist. Allerdings bleibt die Frage offen, ob es sich um eine postnatal erworbene oder um eine connatale T. handelte, bei der nur 1 Kind diaplacentar infiziert wurde.

Nach Langer (64, 65), Werner (126, 127), Thomascheck (117), Werner, Schmidtke und Thomascheck (128) stellt auch eine latente mütterliche Infektion mit ihrem geringen AK-Schutz eine Gefährdung für die Frucht dar und zwar auch für wiederholte Schwangerschaften und zu jedem Zeitpunkt der Gravidität. Gehäufte Fehl-, Früh- und Totgeburten, sowie das Auftreten von Bildungsfehlern (31, 64, 65, 99, 117) sind die Folgen. Langer (63)berichtet von einer Frau, die im Abstand von 1 Jahr zweimal ein totes Kind (Frühgeburt und Ausgetragenes)mit connataler T. zur Welt brachte. Genz (25) beschreibt eine Frau, der im Abstand von 1 1/2 Jahren 2 Kinder an autoptisch gesicherter connataler T. starben.

Bei unseren beobachteten Kindern mit connataler T. wurde, soweit möglich, nach Komplikationen im Verlauf früherer Graviditäten und Geburten gefragt. In 4 Fällen wurden Fehlgeburten in der Anamnese angegeben, die aber nur im Fall Nr. 17 in zeitlicher Beziehung zu der Geburt der Patientin standen. Leider konnten wir bei diesem Kind keine weiteren Kontrolluntersuchungen durchführen. Da auch bei den vorausgegangenen Aborten kein Erregernachweis stattfand, kann die toxoplasmotische Genese der wiederholten Aborte eigentlich nur als Vermutung ausgesprochen werden.

Neben der diaplacentaren Infektion kann eine frühe postnatal erworbene Infektion durch Muttermilch zur gleichen Symptomatologie im Säuglingsalter führen, wie die connatale T. Paul (79), Bamatter (3), Thalhammer (109) berichten von Kindern, die bei der Geburt unauffällig waren und in den ersten Wochen bis Monaten mit enterocolitischen Symptomen erkrankten und später eine generalisierte T.-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung aufwiesen. Solche Fälle sind sicher selten, und eine Erregerausscheidung in der Muttermilch nur bei frischen Infektionen der Mutter zu erwarten.

Prophylaxe und Therapie der connatalen Toxoplasmose.

Der Erfolg der postnatalen Therapie bei connataler T. ist vom Stadium der Erkrankung und vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns abhängig. Da die meisten Fälle angeborener T. im Schadensstadium zur Welt kommen, müssen Massnahmen zur Verhütung dieser biologisch inaktiven Folgezustände schon p r ä n a t l getroffen werden. Eine Infektionsprophylaxe wäre insbesondere bei seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter angezeigt. Eine Schutzimpfung, wie Vorherr und Guth (84, 85) sie in der schwangerschaftsfreien Zeit empfehlen, ist bis jetzt noch ungenügend entwickelt. Im wesentlichen gilt es, eine bereits erfolgte f r i s c h e mütterliche Infektion in der Gravidität festzustellen und eine pränatale präventive Therapie der connatalen T. einzuleiten. Langer (63, 64, 65), Genz (25, 26), Werner und Mitarb. (128), Cech und Jirovec (11), Isbruch (34), fordern darüber hinaus, l a t e n t infizierte Frauen mit gehäuften Fehl-, Früh- und Totgeburten unklarer Genese bei einer erneuten Gravidität zu behandeln "und nicht den wiederholten Nachweis durch ein erneutes Opfer dieser Frauen zu erkaufen" (63).

Für Sulfonamide ist ein diaplacentarer Übergang gesichert und für Daraprim sehr wahrscheinlich (110). Während Sulfonamide keine teratogenen Nebenwirkungen verursachen (23, 54) wird vor der Anwendung von Pyrimethaminen in der Frühschwangerschaft wegen Fruchtresorptionen und Aborten im Tierversuch gewarnt (54, 55, 56). Langer (63, 64), der wiederholte Sulfonamidkuren

während der gesamten Gravidität ausführt, verzichtet deshalb auf die Kombination mit Daraprim. Thalhammer (111) hält eine kombinierte Therapie in der zweiten Hälfte der Gravidität für "wahrscheinlich nützlich, sicher aber unschädlich für die Frucht".

Eine causale Therapie hat selbstverständlich bei Neugeborenen sofort einzusetzen, wenn klinische Zeichen für eine floride T. vorliegen. Das Stadium der Generalisation bietet für die Therapie die besten Erfolgsaussichten. Im Stadium der floriden Encephalitis sind die Restitutionschancen abhängig von den bereits gesetzten irreparalen Schäden. Liegt schon das Stadium des postencephalitischen Schadens vor, so ist von einer ätiologischen Therapie nicht mehr viel zu erwarten. Es gilt dann symptomatische Massnahmen wie Operation eines Hydrocephalus oder antikonvulsivische Medikamente rechtzeitig anzusetzen.

Um auch zunächst klinisch unauffällige Kinder mit connataler T. zu erfassen, wird zu einer routinemässigen Testung aller Neugeborenen und jüngeren Säuglinge geraten (58, 73, 74, 25, 114). Ocklitz und Mitarbeiter (74) und Kräubig (58) empfehlen bei anhaltend hohen kindlichen Titern oder gar Titersteigerungen auch ohne klinische Symptome eine präventive Therapie. Liegen bei den Kindern niedrige serologische Titer vor, und ist eine rezente mütterliche T.-Infektion bekannt, empfehlen sie, eine Kontrolle der serologischen Befunde nach einem Monat, um bei abfallenden Titern eine diaplacentare AK-Übertragung von einer aktiven AK-Bildung zu unterscheiden und gegebenenfalls eine Behandlung einzuleiten. Genz (24) macht ausserdem auf den Wert der ophtalmologischen Untersuchung und das Anlegen einer Schädelwachstumskurve aufmerksam.

Um wegen der unklaren Ätiologie keine wertvolle Zeit zu versäumen, wurde an der Kinderklinik Stuttgart bei Kindern mit toxoplasmoseverdächtigen Krankheitsbildern und positiven Seroreaktionen eine Sicherheitskur mit Daraprim und Sulfonamiden durchgeführt. Diese Behandlung erfolgte auch dann, wenn nur ein niedrig positiver SFT vorlag.

Allerdings wurden durch diese präventiven Massnahmen auch solche Kinder erfasst, bei denen der weitere Verlauf eine diaplacentare AK-Übertragung oder eine T.-Infektion als Begleitdiagnose herausstellte.

Nachdem eine laktogene Übertragungsweise der Erreger für möglich erscheint, erhebt sich die Frage einer postnatalen Infektionsprophylaxe. Eine frühkindliche Infektion wäre z.B. durch Verfütterung roher infizierter Mutter- oder Ammenmilch denkbar.

Zusammenfassung und Diskussion.

Im Teil A der Arbeit wurde ein Überblick über die Möglichkeiten zum N a c h w e i s einer T.-Infektion gegeben. Die Beurteilung serologischer Reaktion (SFT und KBR) und des IDT geschah im wesentlichen anhand der allgemeinen Titerverlaufskurve. Dabei wurden serologische B e s o n d e r h e i t e n im Säuglingsalter hervorgehoben. Ein Überblick über die e p i d e m i o l o g i s c h e n Verhältnisse sollte zum Verständnis p r o p h y l a k t i s c h e r Massnahmen gegen die wichtigste (55) der intrauterinen Protozoeninfektionen beitragen. Grundsätzlich besteht kein Unterschied zwischen den p a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h e n Veränderungen der connatal und postnatal erworbenen T.

Entsprechend der Differenzierung in subklinisch verlaufende Toxoplasma-Infektionen und der Toxoplasmose als klinischer Erkrankung wurde das eigene Beobachtungsgut von 104 seropositiven Kindern im Teil B der Arbeit eingegliedert. Wie aus Abb.3 hervorgeht, führte eine T.-Infektion bei jüngeren Kindern eher zu einer klinischen Erkrankung, wobei im allgemeinen auch hohe AK-Titer im SFT und in der KBR zu verzeichnen waren.

Eine connatale Erkrankung konnten wir bei 16 Kindern bis zum 4. - 5. Jahr mit hinreichender Sicherheit feststellen. Bei 11 dieser Kinder wurde die T. bereits im ersten Lebensjahr anhand persistierender AK und der klinischen Symptomatologie diagnostiziert. In den meisten Fällen erweckten zentralnervöse Symptome den Verdacht auf eine connatale T. Unter den viszeralen Symptomen kamen morbus-hämolytikusartige Erscheinungsformen am häufigsten vor. Bis auf einen Fall bestand keine Blutgruppen bzw. Blutfaktoreninkompatibilität.

Bei 25 Neugeborenen und Säuglingen bestätigte die Titerbewegung lediglich diaplacentar übertragene AK, die im allgemeinen niedrigere Werte boten als bei connataler T. Entgegen den Befunden von Buhn und Mitarb. (8) fanden wir nie einen höheren Titer bei den Kindern mit diaplacentaren AK als bei deren Müttern. Die Titerwerte der Mütter und auch der Kinder waren

bei der ersten Untersuchung um so niedriger, je weiter der Geburtstermin zurücklag, um schliesslich bei den Kindern im weiteren Verlauf negativ zu werden oder fallende Tendenz zu zeigen. Die AK-Titer der Kinder mit connataler T. blieben dagegen über längere Zeit noch hoch, während die Titer ihrer Mütter meist schon abgesunken waren. Die von uns beobachteten Frühgeborenen mit connataler T. bzw. mit diaplacentar übertragenen AK unterschieden sich in ihrem serologischen Verhalten nicht von ausgetragenen Kindern, Allerdings ist eine sichere Aussage anhand der kleinen Zahl untersuchter Frühgeborener und deren Mütter kaum möglich.

Eine p o s t n a t a l e r w o r b e n e T. lag bei 17 Kindern unseres Bobachtungsgutes vor. 8 dieser Kinder waren weniger als 3 Jahre alt. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden Pauls (78, 79) und Thalhammers (109), die für diese Altersgruppe den Begriff des "serologischen Vakuums" prägten. Nach unserer Ansicht haben aber gerade Kinder in diesem Alter oft besonders engen Kontakt mit Tieren. Symptome von Seiten viszeraler Organe kamen bei erworbener T. häufiger zur Beobachtung als bei connataler. Vorwiegend traten Lymphadenitiden auf. Daneben konnten wir auch eine Erkrankung abdomineller Organe, seltener von Thoraxorganen verzeichnen. Jedoch führte die erworbene T. bei dem jugendlichen Alter unserer Patienten in 7 Fällen auch zu einer zentralnervösen Symptomatik. Cerebralschäden und Augenerkrankungen traten bei erworbener T. nur selten auf, während sich bei connataler T. ein postencephalitischer Schaden in der Mehrzahl der Fälle entwickelte. Todesfälle an erworbener T. mussten wir nicht verzeichnen, dagegen verlief die connatale T. bei 2 Kindern unter viszeraler und zentralnervöser Symptomatik letal. Die Gesamtmortalität an connataler T. schätzt Genz (25) auf etwa 20 %.

Im Überlebensfalle kommen fast immer schwere Hirnschadensbilder oft mit Sehstörungen zur Beobachtung und nur selten bleibt die connatale T. ohne alle Folgen (74). Bei 10 unserer Kinder mit connataler T. hatte sich ein Cerebralschaden entwickelt. Nur in einem Fall lag die klassische Symptomentrias vor, während

die anderen Kinder ein oligosymptomatisches Hirnschadensbild zeigten. Nur bei 3 Kindern konnten wir bisher keinen toxoplasmogenen Hirnschaden feststellen, vielleicht dank der frühzeitig angesetzten Therapie. Allerdings bliebe abzuwarten, ob sich nach einer Latenzzeit doch noch ein Hirnschaden manifestiert. Auch kann eine symptomlos abgelaufene T.-Encephalitis zu ZNS-Erkrankungen anderer Genese prädisponieren.

Die serologischen Reaktionen wurden immer dann angestellt, wenn die T. bei der vorliegenden Symptomatik differentialdiagnostisch in Frage kam. Da nun Titerhöhe und Titerverlauf mit Art und Dauer der Erkrankung zu korrelieren sind, musste die T.-Infektion bei dem Grossteil unserer Fälle als Begleitdiagnose (46 Fälle) angesehen werden. Diese subklinischen Infektionen wurden bei älteren Kindern häufiger, zugleich mit niedrigeren Titerwerten, wie sie für eine latente T.-Infektion typisch sind.In zwei Fällen fanden sich in der Anamnese fragliche Verdachtssymptome auf eine früher erfolgte T.-Infektion. Praktisch war es in diesen Fällen jedoch kaum mehr möglich, zwischen connataler und postnatal erworbener Infektion zu unterscheiden. Vorwiegend zeigten die AK-Titer Werte mittlerer Höhe, was nach Kabelitz nicht ohne weiteres auf eine T.-Erkrankung schliessen lässt. In 12 Fällen lagen sogar hohe Titer vor und bewiesen so, dass eine frische Infektion bei älteren Kindern auch ohne klinische Symptome oder nur unter Minimalsymptomen einer toxoplasmotischen Begleitinfektion verlaufen kann.

Ob es einen chronischen oder rezidivierenden Krankheitsverlauf gibt, ist abgesehen von einem lokalen oculären Rezidiv z.Zt. noch umstritten. Wir glauben, eine chronisch verlaufende erworbene T. sowie ein lokales zerebrales Rezidiv in 2 Fällen connataler T. anführen zu können.

Die Gefahr schwerwiegender Spätschäden veranlasste uns, nicht nur beim V o r l i e g e n , sondern sicherheitshalber auch beim V e r d a c h t auf eine T. mit Daraprim und Sulfonamiden unter Beachtung von N e b e n w i r k u n g e n zu behandeln. Eine therapieabhängige Titersenkung konnten wir nicht beo-bachten. Da eine Infektionsprophylaxe kaum wirksam

durchführbar ist, kommt der Früherkennung der bereits erfolgten Infektion grosse Bedeutung zu. Eine präventive Therapie der connatalen T. ist nur durch eine rechtzeitige Behandlung infizierte Frauen in der Garvidität möglich.

Die P r o g n o s e der connatalen T. ist ungleich schlechter als die der postnatal erworbenen Erkrankung. Da die T. (79) mit 0,5 % eine der exogenen Ursachen der Frühgeburt darstellt, würde ihre wirksame Bekämpfung von pädiatrischer und geburtshilflicher Seite auch zur Senkung der perinatalen Sterblichkeit beitragen.

Literaturverzeichnis.

1. Anders, W. Über die Meldepflicht bei Toxoplasmose nach dem Bundesseuchengesetz. Bundesgesundheitsblatt 6 (1963) 297 - 298.

2. Bachmann, F., G.Keiser, A.C. Martenet: Die erworbene Toxoplasmose. Helv. med. Acta 29 (1962), 74, 156.

3. Bamatter, F. Toxoplasmosis. Ergebnisse inn. Med.Kinderheilk. 3 (1952) 652 - 828.

4. Boericke, H. Die erworbene Toxoplasmose im Kindesalter. Z.Kinderheilk. 86 (1962) 306.

5. Bohn, H., Koch, E. Die Toxoplasmose. Eine klinische Beobachtung. Med. Welt, 20:547 - 549 (1951)

6. Braunsteiner,H., F.Pakesch, O.Thalhammer: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Morphologie des Toxoplasma Gondii und das Wesen des Farbtestes nach Sabin-Feldman. Wien. Z.inn. Med. 38 (1957) 16 - 27.

7. Freuer, H. Ein Fall erworbener Toxoplasmose infolge Infektion über das Auge. Dtsch.Gesundh.Wes. 15 (1960), 2515.

8. Buhn, W.H., O.Vivell, H.Richarz: Zur Frage der diaplacentaren Übertragung der Toxoplasma-Antikörper, sowie zur Kasuistik der connatalen Toxoplasmose. Mschr.Kinderheilk. 100 (1952) 400-407.

9. Buri, H., G.Piekarski, E.Scupin: Zur Frage der Ausscheidung von Toxoplasma gondii bei gesund erscheinenden Hunden. Kleintier-Prax. 9 (1964) 157-169.

10. Cathie, J.A.B. Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. Lancet 267:115 - 116.

11. Cech, A., O.Jirovec: The Importance of Latent Maternal Infection with Toxoplasma in Obstetrics. Fortschr. Geburth.Gynäk. 11 (1961) 41.

12. Dallenbach, F., G.Piekarski: Über den Nachweis von Toxoplasma gondii im Gewebe mit Hilfe markierter floureszierender Antikörper (Methode nach Coons). Virchows Arch.path.Anat. 333 (1960) 607 - 618.

13. Dietel, H. Die Toxoplasmose vom Standpunkt des Geburtshelfers aus. Zbl. Gynäk. 23 (1958) 910.

14. Dontenwill, W., L.Finke: Zum Problem der Toxoplasmose in der Gravidität und zur Frage der Spezifität der serologischen Untersuchungen der infizierten Mutter. Med.Welt (Stgt.) 1954, 906 - 909.

15. Eichenwald H. Experimental Toxoplasmosis. I.Transmission of the Infection in Utero and through the Milk of Lactating Female Mice. Amer.J.Dis.Child. 76 (1948), 307.

16. Einig, D. Versuch einer Deutung der mit den Toxoplasma-Seroreaktionen gewonnen Ergebnisse. Diss. Bonn. 1961.

17. Elias, M.J., Th. Porsche. Beiträge zum Problem der Toxoplasmose. Serologische Untersuchungen an Normalen und Hirngeschädigten, sowie Hunden.Z.ges. inn.Med.15 (1960) 93.

18. - Beiträge zum Probelm der Toxoplasmose.Z.ges. inn.Med.15 (1962) 88, 1 - 3.

19. Essbach, H. Die Toxoplasmose vom Standpunkt des Pathologen. Göttinger Symposion 18. - 19.Nov.1960, 17 - 33.

20. - und J.Röse: Toxoplasmose, Kirchhoff, H. und Kräubig, H., Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1966, 1 - 24.

21. Eysell Erwachsenen-Toxoplasmose und Lungenbefall, med. Welt 28 (1965) 1578 - 1580.

22. Falk, W., Waltersdorfer-Hinrichs, R.: Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknotentoxoplasmose im Kindesalter. Ann.Paediat. (Basel) 201 (1963) 349.

23. Föllmer, W. Zur Toxikologie der Sulfonamide. Arch. Gynäk. 170 (1951) 123.

24. Genz, H. Connatale Toxoplasmose. Die Prognose chronischer Erkrankungen. Linneweh, Springer-Verlag Heidelberg 1960, S.331 - 334.

25. - Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose 1960, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

26. - Symptomatik der erworbenen und connatalen Toxoplasmose. D.Internist (Berlin) 10, 1963, S. 417 - 420.

27. Geyer, E. Leberbeteiling bei Lymphknotentoxoplasmose. Dtsch.Gesh. 20, (1965) 1424 - 1428.

28. Grunke, W., K.Krug: Zur Klinik der Lymphknoten-Toxoplasmose. Z.Ges.inn.Med.18 (1963) 872 - 877.

29. Hein, W. Das Verhalten des Sabin-Feldman-Testes und der Westphalschen Komplementbindungs-Reaktion bei der Lungentuberkulose. Z. Tropen-

med. Parasit. 3 (1952) 339.

30. Hellbrügge, Th. Connatale Toxoplasmose (1956) Werk-Verlag Banaschewski, München - Gräfelfing.

31. Hofbauer, H., L.Schmidtke: Über den Nachweis von Toxoplasmen im Fruchtwasser. Z.Geburtsh. Gynäk. 160 (1963) 298.

32. Hoermann, J. Laborinfekt mit Toxoplasma gondii. Zbl. inn. Med. 10 (1955) 150 - 152.

33. Hultsch u. Orthner: Chronisch rezidivierende zerebrale Toxoplasmose. Nervenarzt 33 (1962) 371-375.

34. Isbruch, F. Beiträge zum Problem der Toxoplasmose. I. Soll man beim heutigen Stand der Kenntnisse schwangere Frauen mit positiven Toxoplasmatitern mit Daraprim und Supronal behandeln? Gynäk. 82 (1960) 1522.

35. Jira, J., O.Jirovec, F.Fencl, R.Blaha, V.Bozdech: Desensibilisierungs-Versuche mit Toxoplasmin. H.ärzt.Fortbild. 57 (1963) 933.

36. Jirovec, C., Jira, J.: Versuch einer einheitlichen Auffassung der Epidemiologie und Pathogenese der Toxoplasmose. Zbl.Bakt.I.Orig. 161, 521 - 531 (1954)

37. - J.Jira, V.Fuchs, R.Peter; Studien mit dem Toxoplasmintest. Zbl.Bakt. I Orig.169 (1957) 129 - 159.

38. Kabelitz, H.J. Toxoplasmose und Sternalpunktat: Das cytologische und histologische Bild entzündlicher Granulome. Folia haemat (Frankfurt) 3 (1959) 197.

39. Kabelitz, H.J. Abdominelle Symptome bei postnatal erworbener Toxoplasmose. Dtsch.med.Wschr. 84 (1959) 1379.

40. - Die erworbene Toxoplasmose. Klinische und serologische Beobachtungen bei akuten und chronischen Verlaufsformen. M.med.Wschr. 101 (1959), 1043 - 1047.

41. - Therapie der Toxoplasmose. M.med.Wschr.101 (1959) 1127 - 1128.

42. - Die diagnostische Bedeutung und klinische Beurteilung der Toxoplasmaseroreaktionen und des Toxoplasmin-Hauttestes. Z.Tropenmed. Parasit. 11 (1960) 287 - 298.

43. Kabelitz, E. und Kabelitz,H.J: Indikationen und Ergebnisse der medikamentösen Therapie bei postnatal erworbener Toxoplasmose. Z.Tropenmed.Parasit 12, (1961) 172 - 190.

44. Kabelitz, H.J. Lebererkrankungen bei postnatal erworbener Toxoplasmose. Wien Klin.Wschr. 74 (1962) 310 - 311.

45. - Klinik der erworbenen Toxoplasmose. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart. (1962).

46. - Klinik der erworbenen Toxoplasmose. In Toxoplasmose von Kirchhoff, H. und Kräubig. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966) 78 - 103.

47. Kalderon, A.E., Y.Kikkawa, J. Bernstein: Chronic toxoplasmosis associated with severe hemolytic anemia. Arch. intern. Med. 114 (1964) 95.

48. Kanzow, U., R.Lenz; Lymphknotentoxoplasmose. Med.Welt (Stuttg.) 1964, 1601.

49. Keller, W., O.Vivell. Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörper-Nachweises gegen Toxoplasma gondii mit dem Sabin-Feldman-Test. Z.Kinderh. 71 (1952) 42.

50. Kettler, L.H. Kongenitale Toxoplasmose und Erythroplastose Zbl. allg. Path. path. Anat. 91 (1954) 92.

51. Koch, F.H., H.E.Schultze, G.Schwick: Symptomatic Macroglobulinemia in congenital Toxoplasmosis. Z. Kinderheilk. 82 (1959) 44.

52. Koch, F., Wokittel E.: Über hämatologische Veränderungen bei der Daraprim-Therapie der Toxoplasmose. Z.Kinderheilk. 82 (1959) 688.

53. Kove, S., R.Dische, St.Goldstein, F.Wroblewski: Pattern of serum transaminase activity in neonnatal jaundice due to cytomegalie inclusion disease and toxoplasmosis with hepatic involmement. J. Pediat 63 (1963) 660.

54. Krähe, M. Untersuchungen über teratogene Wirkungen von Medikamenten zur Therapie der Toxoplasmose während der Gravidität. Arch. Gyn. 202 (1965) 104.

55. Kräubig, H. Kritische Stellungnahme des Geburtshelfers zur connatalen Toxoplasmose. Med.Klin. 55 (1960) 254 - 257.

56. - Toxoplasmose vom Standpunkt des Geburtshelfers. Wien klin. Wschr. 74 (1962) 268.

57. - Zur Prophylaxe der connatalen Toxoplasmose. Arch. Gyn. 202 (1965) 92 - 93.

58. - Präventive Behandlung der connatalen Toxoplasmose v. H.Kirchhoff und H.Kräubig. Georg

Thieme Verlag, Stuttgart (1966) 104 - 122.

59. Krepler, P., Weingarten und Brenner: Hirnstammencephalitis und Opticusneuritis bei erworbener Toxoplasmose. Z. Kinderh. 93 (1965) 155-170.

60. Kudicke, H., W. Pöhlig: Erfahrungen und statistische Betrachtungen über den Serofarbtest nach Sabin und Feldman. ZBl. Hyg. 140 (1954) 350 - 371.

61. Kunert, H., L.Schmidtke: Zur Frage der Dauerausscheider bei Toxoplasmose. Zschr.Tropenmed. und Parasit. 7 (1956) 87 - 92.

62. - H. Werner: Zur Frage der Übertragung von Toxoplasma gondii auf den Menschen durch Hühnereier. Z.Tropenmed. Parasit 14 (1963) 62 - 68.

63. Langer, H. Intrauterine Toxoplasma-Infektion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

64. - Toxoplasmose und Gestation. Arch. Gyn. (1965) 79 - 91.

65. - Die Bedeutung der latenten mütterlichen Toxoplasma-Infektion für die Gestation. In Toxoplasmose von H.Kirchhoff und H.Kräubig 1966. Georg Thieme Verlag Stuttgart 105 - 123.

66. Mohr, W. Diagnose und Therapie der Toxoplasmose. Ther. Woche 4 (1954) 353 - 358.

67. - Die Klinik der erworbenen Toxoplasmose, In Toxoplasmose Göttinger Symposion 1960. Georg Thieme Verlag Stuttgart 3 - 16.

68. Mohr, W. Lungen-Toxoplasmose. Internist Berlin 3 (1962) 363 - 365.

69. Mohr, W., G.Piekarski: Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Infektionskrankheit. Dtsch.med.Wsch.89 (1964) 1373 - 1378.

70. Mohr, W., G.Piekarski: Zur Epidemiologie der Toxoplasmose. Dtsch.med.Wschr. 89 (1964) 1400 - 1402.

71. Müller, K. Toxoplasmose und Meningitis tuberculosa. Kinderärztl. Praxis 24 (1956) 247 - 250.

72. Nabe, R. Untersuchungen zur connatalen Toxoplasmose. Diss. Göttingen 1964.

73. Ocklitz, H.W., Schmitz H.H. und Ziesche H.: Prophylaxe und Therapie der connatalen Toxoplasmose. Kinderärztl. Praxis 31 (1963) 53 - 70.

74. - Schmitz H.H. und Ziesche H.: Die kongenitale Toxoplasmose aus der Sicht des Pädiaters. Zbl.Gyn. 86 (1964) 751 - 758.

75. Olbing, Leukämoide Reaktion bei Toxoplasmose. Z. Kinderhlk. 87 (1963) 459 - 465.

76. Patel, Untersuchung der Beziehung zwischen Lungentuberkulose und Toxoplasmose. 1960 Diss.Bonn.

77. Paul, J. Durch Isolierung virulenter Passagestämme gesicherte Toxoplasmose bei Meningitis tuberculosa. Mschr.Kinderheilk. 102 (1954) 237 - 242.

78. - Untersuchungen mit dem Serofarbtest auf Toxoplasmose bei Kindern. Mschr.Kinderhlk. 104 (1956) 228 - 235.

79. Paul, J. Frühgeburt und Toxoplasmose 1962. Urban und Schwarzenberg Verlag, München - Berlin.

80. - u. R.Schlanstedt: Antikörperbildung nach Toxoplasma-Antigenzufuhr bei Kindern. Zschr. Immunit.forsch. 113 (1956) - 1 - 14.

81. Piekarski, G. Zur Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. I.Parasitolog. Kongr. Okt. 1957.

82. - Zur Diagnostik der Toxoplasmose. M.med.Wochenschr. 102 (1960) 842 - 846.

83. Piekarski, G. Zur Epidemiologie und Serologie der Toxoplasmose. Arch. Gyn. 202 (1965) 67 - 78.

84. - Zur Deutung der Ergebnisse immunbiologischer Methoden bei der Toxoplasmose, v.H.Kirchhoff und H.Kräubig 1966, Georg Thieme Verlag Stuttgart 33 - 60.

85. - und Werner, H.: Zur Morphologie des Erregers der Toxoplasmose. In Toxoplasmose v. H.Kirchhoff und H.Kräubig 1966, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 25 - 32.

86. - M. Saathoff, W.Korte: Zum Problem der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. Über die Beziehungen zwischen Toxoplasma- und Trichomonas-Antikörpern. Zschr.Tropenmed. Parasit. 8 (1957) 356 - 377.

87. - H.P.R.Seeliger, M.Saathoff: Zur Frage der Spezifität der Toxoplasma-Seroreaktionen. Über die Beziehungen zwischen Toxoplasma- und Listeria-Antikörpern. Z.Hyg.Infekt.-Kr. 144 (1957) 202 - 214.

88. Pillat, A. Wann sind wir berechtigt die Diagnose Toxoplasmose des Auges zu stellen. Wien. Klin. Wochenschr. 74 (1962) 338 - 340.

89. Piringer-Kuchinka, A., J.Martin und O.Thalhammer: Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung. Virchow. Arch. path.Anat. 331 (1958) 522.

90. Reich, H. Zur Diagnose der Toxoplasmose durch intravitalen (bioptischen) Nachweis der Parasiten in Hautherden. Med.Mschr. 6 (1952) 321.

91. Reimold, E. Zur Frage der Beziehung zwischen Toxoplasma-Infektion und Polyneuritis-Syndrom, bzw. Poly radiculoneuritis mit Guillain-Barrè Syndrom. Kinderärztl.Praxis 28 (1961) 337.

92. Remky, H. Okulare Toxoplasmosemanifestationen. In Toxoplasmose, H.Kirchhof und H. Kräubig, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966, 173 - 191.

93. Rieger, H. Die Augenveränderungen bei der Toxoplasmosis acquisita. Toxoplasmose Göttinger Symposion Nr. 1960, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 85 - 98.

94. - Zur Frage der Toxoplasmosebehandlung. Zschr. Tropenmed.Parasit. 11 (1960) 298 - 305.

95. Rhomberg, F. Toxoplasmose des Erwachsenen. Schweiz.med. Wschr. 94 (1964) 533.

96. Roth, F. und G.Piekarski: Über die Lymphknoten-Toxoplasmose des Erwachsenen. Virch.Arch.Path.Anat. 332 (1959) 181 - 203.

97. Sabin, A.B. H.Eichenwald, A.Feldman und L. Jacobs.Present

status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man. J.A.M.A. 150, (1952) 1063 - 1069.

98. Schmidtke, L. Zur Frage der Dauerausscheider bei Toxoplasmose. Zbl. Bakteriol. I.Abt. Orig.164 (1955) 132.

99. - Nachweis von Toxoplasmen im Fruchtwasser. Dtsch.med.Wschr. 82 (1957) 1342.

100. - Serologie der Toxoplasmose. Internist Berlin 4 (1963) 425 - 429.

101. - und Moebest; Beitrag zur serologischen Diagnose der Toxoplasmose. Zbl. Bakt.(Orig.) 179 (1960) 141 - 147.

102. Schmidtmann, M. Über die Ursache des Tentoriumrisses beim Neugeborenen. Dtsch.med.Wschr. 83 (1958) 1783.

103. Scholtyseck, E., G.Piekarski: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Merozoiten und Eimerien von Toxoplasma gondii. Zur systematischen Stellung von T.gondii. Z.Parasitenk.26 (1965) 91 - 115.

104. Schüttmann, W. Die Toxoplasmose und ihre Bedeutung als Berufskrankheit. Dtsch.Gesh.Wes.19 (1964) 1105 - 1112.

105. Siim, J.C. Klinik und Diagnose der erworbenen Toxoplasmose. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.60.Kongr. (1954) 607 - 610.

106. Störmann, Franke: Zum Probelm der Übertragung von Toxoplasma gondii auf den Menschen durch Schlachtvieh.

107. Straub, W. Über die Bedeutung der Toxoplasmose für die Augenheilkunde. Toxoplasmose Göttinger Symposium 1960, Georg Thieme Verlag Stuttgart 74 - 84.

108. Thalhammer, O. Oligosymptomatische Toxoplasmose. Verh. dtsch.Ges.inn.Med. 60.Kongr. (1954) 617.

109. - Toxoplasmose bei Mensch und Tier 1957, Wilhelm Maudrich Verlag, Wien - Bonn.

110. - Die Diagnose und Behandlung einer Toxoplasma-Infektion in der Gravidität. DMW 85 1960, 177.

111. - Heutige Anschauung über die angeborene Toxoplasmose und die Infektion der Graviden. Arch. Kinderheilk. 162 (1960) 105 - 114.

112. - Oligosymptomatische angeborene Toxoplasmose. Wien Klin.Wschr. 73 (1961) 885.

113. - Diagnosestellung bei der Toxoplasmose. Wien Klin.Wschr. 74 (1962) 497 - 509.

114. - Die angeborene Toxoplasmose. 1966. In Toxoplasmose von H.Kirchhoff und H.Kräubig, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 151 - 173.

115. -

116. Thiermann, E. Vergleichende Untersuchungen zwischen SFT und Hämagglutinations-Test. Zbl.Bakt. (Orig.) 192 (1964) 230 - 260.

117. Thomascheck, G. Toxoplasma-Infektion und Schwangerschaft. Ursache und möglicher Zeitpunkt der Keimschädigung. Arch.Gyn. 202 (1965) 93 - 96.

118. Versè, H. Zur Problematik der Toxoplasmose im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 105 (1957) 201 - 208.

119 - Die connatale Toxoplasmose. Med.Welt 37, 38 (1961)

120. - Zur Differential-Diagnose zwischen kongenitaler Toxoplasmose und generalisierter Cytomelagie. Mschr.Kinderheilk. 110 (1961) 51 - 56.

121. Vivell, O. Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Sabin-Feldman!schen Farbtest auf Toxoplasmose und dem Toxoplasmin-Hauttest. Zschr. Kinderheilk. 70 (1952) 271 - 272,81.

122. - R.Mass; Die Bedeutung der Toxoplasmose als intrauternine und postnatal erworbene Infektion im Kindesalter. Mschr. Kinderheil, 110 (1962) 387.

123. Wegmann, T. Über das Zusammentreffen von Morbus Hodgkin und Toxoplasmose. Schweiz.med.Wschr. 93 (1963) 1466.

124. Weissbach, G. Hämatologische Befunde nach Behandlung der kindlichen Toxoplasmose mit Daraprim (Pyrimethamin) und Supronal. Med.Klin.60 (1965) 22.

125. Weisse, K. W.Krücke: Die Toxoplasma-Encephalitis. Z.Kinderheilk. 72 (1953) 597.

126. Werner, H. Experimenteller Beitrag zur connatalen Toxoplasmose. Zbl. Bakt. (Orig.) 180 (1960) 118 - 135.

127. - Biologie, Übertragungswege und Nachweis von Toxoplasma gondii. Internist Berlin 4 (1963) 421 - 425.

128. - L.Schmidtke und Thomascheck: Toxoplasma-Infektion und Schwangerschaft. Der histologische Nachweis des intrauterinen Infektionsweges. Klin.Wschr. 41 (1963) 96 - 101.

129. Wildführ, G. Toxoplasmose 1954. VEB G.Fischer-Verlag, Jena.

130. Zechner, G. Die Lymphadenitis toxoplasmotica am Halse. Mschr.Ohrenheilk. 96 (1962) 380.

131. Zellweger, H.U. Die kongenitale Tosoplasma-Encephalitis und ihre Differentialdiagnose. Dtsch.med. Wschr. 85 (1960) 173.

132. Zollinger, H.U. Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. Verh.dtsch.Ges.Path. 40 (1956) 22.

133. Zuelzer, W.W. Infantile Toxoplasmosis, with a report of three new cases, including two in which the patients were identical twins. Arch. of Path. 38 (1944) 1 - 19.

N a c h w o r t .

Herrn Prof. Dr. med. E. G r u n d l e r möchte ich für die Überlassung der Arbeit und die Möglichkeit der Einsichtnahme in das Krankengut der Klinik meinen herzlichen Dank aussprechen.

Für die jederzeit freundliche Beratung bei der Ausarbeitung des Themas möchte ich mich ebenso aufrichtig bedanken.

L e b e n s l a u f .

Am 6.3.1941 wurde ich, Dorothee Siegel, als Tochter des Kaufmanns Alfred Siegel und seiner Ehefrau Reinilde, geb. Schmid, in Stuttgart geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Grundschule in Fellbach, von 1951 bis zur Reifeprüfung im März 1960 das Friedrich-Schiller-Gymnasium in Fellbach.

Das Studium der Medizin begann ich an der Universität Würzburg, wo ich im Frühjahr 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1962/1963 studierte ich an der Universität Wien und im Sommersemester 1963 an der Universität München.

Im Wintersemester 1963 immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen. Dort bestand ich im Januar 1966 die ärztliche Prüfung.